

**Szerkesztőbizottság társelnökei:**

Nagy Judit, Farsang Csaba

**Nemzetközi szerkesztőbizottság:**

Detlev Ganten (Berlin), Lennart Hansson (Uppsala), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),  
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancina (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),  
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

**Szerkesztőbizottság:**

Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Bartha Jenő, Császár Albert, De Châtel Rudolf, Dzsinič Csaba,  
Gláz Edit, Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,  
Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Radó János, Rosivall László, Sonkodi Sándor,  
Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Túri Sándor, Walter Judit

**Főszerkesztő:**

Radó János

**Felelős szerkesztő:**

Alföldi Sándor

**Társszerkesztők:**

Pécsvárady Zsolt, Reusz György

---

**HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA**

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

---

*A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:*

Szent Imre Kórház-Rendelőintézet, 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

Tel.: 203 3613 Fax: 203 3588 E-mail: [hunghyp@axelero.hu](mailto:hunghyp@axelero.hu)

Szerkesztő: Vincze Judit

Nyomdai előkészítés: Creo Kft., VincArtGroup Bt., grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik kéthavonta. A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 3100.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 550.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 50.- Ft + postaköltség áron rendelhető.  
(Áraink 12%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja: MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.

1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709

Felelős kiadó: Gál Tibor

---

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

---

---

# Tartalom

---

Tartalom		Content	
KLINIKAI MÓDSZERTANI AJÁNLÁSOK		CLINICAL GUIDELINES	
ÁLLÁSFOGLALÁS		POSITION STATEMENT	
Hypertonia diabetes mellitusban		Hypertension in diabetes	
Összeállította: Jermendy György	3		3
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK		REVIEW ARTICLES	
Impact of pregnancy on underlying renal disease		Impact of pregnancy on underlying renal disease	
Chris Baylis	11	Chris Baylis	11
A hypertonia és az antihypertensív kezelés kapcsolata a daganatos megbetegedésekkel		The relationship of hypertension and antihypertensive treatment with cancer	
Kiss István és Telekes András	21		21
EREDETI KÖZLEMÉNYEK		ORIGINAL ARTICLES	
Újabb ismeretek a podocyta–basalis membrán funkcionális egység működéséről		The podocyte and the glomerular basement membrane: mechanisms of proteinuria in nephrotic syndromes	
Reusz György	32		32
Endotheldysfunctio kimutatása essentialis hypertóniában laser-Doppler-áramlásméréssel		Assessment of endothelial dysfunction in essential hypertension by laser Doppler flowmetry	
Farkas Katalin, Kolossváry Endre, Járai Zoltán, Farsang Csaba	39		39
MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK		MULTICENTRIC RESEARCH	
Amlodipin (Normodipine®) antihypertensív és antianginás hatásának vizsgálata		Evaluation of the antihypertensive and antianginal effects of amlodipine (Normodipine®)	
Kovács Péter, Juhász Attila, Farsang Csaba, Préda István, DeChâtel Rudolf, Keltai Mátyás, Karányi Zsolt	44		44
Társasági hírek	55	News from the societies	55

# ÁLLÁSFOGLALÁS

## Hypertonia diabetes mellitusban

### POSITION STATEMENT – Hypertension in diabetes

A Magyar Diabetes Társaság vezetősége\*

A kéziratot összeállította: Jermendy György

A kézirat megírásában közreműködött:

Baranyi Éva, Barkai László, Gerő László, Jermendy György és Winkler Gábor

Levelezési cím:

Jermendy György

Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház

III. sz. Belgyógyászati Osztály

1106 Budapest, Maglódi út 89-91. Tel.: 260 7619 e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (1):3–10.

#### A HYPERTONIA DEFINÍCIÓJA. A HYPERTONIA ELŐFORDULÁSA DIABETES MELLITUSBAN

A hypertonia a cardiovascularis megbetegedések egészének jelentős, az atheroscleroticus szív- és érbetegségnek meghatározó patogenetikai tényezője. Definíciója – amely mindenkor mesterségesen választott, konszenzuson alapuló vérnyomás-határértékekhez kötődött – az elmúlt időben nagy fokban változott, döntően annak függvényében, ahogyan az egyes vérnyomás-tartományokhoz társuló cardiovascularis kockázat mind objektívebben megítélhetővé vált. Számértékben kifejezhető határértéke ma aszerint módosul, hogy milyen módszerrel (alkalmi – casualis – vérnyomásmérés orvosi rendelőben, önvérnyomásmérés vagy folyamatos vérnyomás-monitorozás [ABPM]), illetve mely napszakban határozzuk meg azt. A leggyakoribban használatos, higanyos vérnyomásmérővel végzett alkalmi mérés eredménye alapján történő besorolást az 1. táblázat tünteti fel. Általánosságban igaz, hogy e módszerrel magas vérnyomás akkor kórismézhető, ha nyugalomban, három különböző időpontban – legalább egy-egy hetes időközzel –, standard feltételek mellett mért értéke  $>139/89$  Hgmm. A standard feltételek az ülő helyzetet, a felkaron, szabványos – a tápláltsági állapotot figyelembevévő – mandzsettával történő, Riva-Rocci szerinti mérést jelentik. Az ön-

vérnyomásméréssel mért normális (nappali) érték  $<135/85$  Hgmm. Az ambuláns, folyamatos vérnyomás-monitorozással mért értékek alapján történő minősítést a 2. táblázat tünteti fel.

1. táblázat. A normális és kóros vérnyomáskategóriák. (Orvosi rendelőben, nyugalomban, ülő helyzetben mért alkalmi [casualis] értékek. Ha a beteg a systolés és diastolés vérnyomás alapján különböző kategóriába esik, akkor a magasabb kategória a mérvadó.

Kategória	Systolés vérnyomás (Hgmm)	Diastolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	$<120$	$<80$
Normális vérnyomás	$<130$	$<85$
Magas-normális vérnyomás	130–139	85–89
Hypertonia 1. stádium (enyhe hypertonia)	140–159	90–99
Hypertonia 2. stádium (közepesúlyos hypertonia)	160–179	100–109
Hypertonia 3. stádium (súlyos hypertonia)	$\geq 180$	$\geq 110$
Izolált systolés hypertonia	$\geq 140$	$<90$

\* Az állásfoglalást a Magyar Diabetes Társaság vezetősége a 2003. március 18-án megtartott vezetőségi ülésén jóváhagyta. A állásfoglalást a Diabetologia Hungarica 2003/2 (június) száma is közölte.

2. táblázat. Az ABPM során mért vérnyomásértékek kategóriái

ABPM-mel mért érték	Normális érték	Hypertonia
Nappal	<135/<85 Hgmm	≥140/90 Hgmm
Éjjel	<120/<70 Hgmm	≥125/75 Hgmm
24 órás átlag	<130/<80 Hgmm	≥135/85 Hgmm

Fontos tudni, hogy cukorbetegségben gyakori a fehérköpeny-hypertonia.

A hypertonia kétszer gyakoribb diabetesben a nem-cukorbeteg népességhez képest. Az 1-es típusú cukorbeteg mintegy 25–30%-ában – diabeteses nephropathia kíséretében –, a 2-es típusú diabetesben szenvedők közel 60–70%-ában fordul elő. Csökkent glükóztolerancia (IGT) esetén is 40% körüli az előfordulási gyakoriság. A metabolikus szindróma patogenetikai háttere magyarázza, hogy normoglykaemiás essentialis hypertoniás személyek is a szénhidrát-anyagcsere károsodása szempontjából fokozottan veszélyeztetett csoportnak tekintendők, ugyanígy, túlsúlyos/elhízott, illetve hyper- és/vagy dyslipidaemiás egyének is rendszeresen szűrendők a hypertonia korai felismerése érdekében.

**PATOMECHANIZMUS** A genetikai tényezők szerepe elsősorban a nephropathia diabetica talaján kialakuló hypertonia magyarázatok kerül előtérbe. Az összefüggést kezdetben családvizsgálatok eredményei támogatták. Napjainkban az angiotenzinkonvertáló enzim gén polimorfizmusának (a

DD allél jelenlétének) tulajdonítanak bizonyos szerepet, az adatok 1-es típusú diabetesben meggyőzőbbek, 2-es típusú diabetesben nem teljesen egybehangzóak.

A diabetesben kialakuló hypertonia patomechanizmusa összetett, minden vonatkozása még nem ismert. Általánosságban érvényes, hogy a hypertonia létrejöttét a szervezet ún. kicserélhető nátriumtartalmának a növekedése elősegíti. Metabolikus szindrómában a hyperinsulinaemia sympathicus túlsúlyt okozva a perifériás rezisztencia növekedését, a perctér-fogat emelkedését és a nátriumreabszorpció fokozódását eredményezi. Más adatok a pitvari nátriureticus hormon szerepét vetették fel, igazolva, hogy cukorbetegségben csökken a vese érzékenysége a pitvari nátriureticus hormon hatásával szemben. Egyes adatok alapján a kationtranszport zavara is feltételezhető, ennek egyik jele a  $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$  ellenirányú transzport növekedése lehet.

**HYPERTONIA DIABETESBEN – A SZÍV- ÉS ÉRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEK FOKOZOTT KOCKÁZATA** A Framingham-vizsgálat hívta fel először a figyelmet arra, hogy a hypertonia és a szénhidrát-anyagcsere zavarainak együttes előfordulása – a normálist meghaladó minden vérnyomástartományban és mindkét nemben – a cardiovascularis morbiditást és mortalitást hatványozottabban növeli, mint a két állapot bármelyike külön-külön. Ezt az összefüggést azóta több nagy prospektív vizsgálat is megerősítette. Eredményeik alapján a hypertoniás-diabeteses betegek cardiovascularis morbiditása és mortalitása 2,5–7,2-szerese a lakosság egészében megfigyelthez viszonyítva.

A fokozott kockázat az egyes vérnyomás-kategóriákhoz tartozó rizikóbesorolásban is kifejezésre jut. A hypertoniabetegség kockázatát ugyanis nem csak a vérnyomás-emelkedés mértéke határozza meg önmagában, hanem egyéb keringési kockázati tényezők egyidejű fennállása is komoly szereppel rendelkezik a kockázat növelése terén. Ebben az ún. koc-

3. táblázat. A hypertonia kórjóslatát befolyásoló kockázati fokozatok

Egyéb kockázati tényezők és körelőzményi adatok		1. stádium Enyhe hypertonia RR: 140–159/90–99 Hgmm	2. stádium Középsúlyos hypertonia RR: 160–179/100–109 Hgmm	3. stádium Súlyos hypertonia RR: ≥180/≥110 Hgmm
I.	Nincs más kockázati tényező	Kisfokú kockázat	Közepes kockázat	Fokozott kockázat
II.	1–2 egyéb kockázati tényező	Közepes kockázat	Közepes kockázat	Kifejezett kockázat
III.	3 vagy több kockázati tényező, vagy betegséget nem okozó célszervkárosodás, vagy diabetes mellitus	Fokozott kockázat	Fokozott kockázat	Kifejezett kockázat
IV.	Társbetegség (betegségben megnyilvánuló célszervkárosodás)	Kifejezett kockázat	Kifejezett kockázat	Kifejezett kockázat

A 10 év alatt várható, jelentős cardiovascularis események kockázata: kisfokú <15 %; közepes 15–20 %; fokozott 20–30 %; kifejezett >30 %.

## 4. táblázat. A cardiovascularis betegségek kockázati tényezői és a prognózist befolyásoló egyéb körülmények

Cardiovascularis betegségek kockázati tényezői	A prognózist befolyásoló egyéb körülmények
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus*</li> <li>• Életkor (férfiak: &gt;55 év, nők: &gt;65 év)</li> <li>• Dohányzás</li> <li>• Dyslipidaemia*</li> <li>• Korai cardiovascularis betegség a családban</li> <li>• Abdominalis típusú elhízás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Csökkent HDL-koleszterinszint**</li> <li>• Emelkedett LDL-koleszterinszint**</li> <li>• Emelkedett trigliceridszint**</li> <li>• Microalbuminuria</li> <li>• Csökkent glükóztolerancia</li> <li>• Mozgásszegény életmód</li> <li>• Korai menopausa</li> <li>• Emelkedett fibrinogénszint</li> <li>• Szociális-gazdasági-etnikai eredetű kockázat</li> <li>• Fokozott kockázatú földrajzi terület</li> </ul>
<p>*a diabetes három más kockázati tényező együttes hatásával ér fel (lásd 3. táblázat)</p> <p>**nemzetközi ajánlások normálértékeihez viszonyítva</p>	

kázatorientált szemléletben a diabetes (tágabb értelemben a szénhidrát-anyagcsere zavarok bármely formájának) fennállása önmagában oly mértékben befolyásolja a prognózist, mint három másik keringési kockázati tényező együttes jelenléte, vagy célszervkárosodás kialakulása (3. táblázat). A kockázat-besorolás a cardiovascularis veszélyeztetettség mértékének jelzése mellett kezelési iránymutatásként is szolgál: a fokozott vagy kifejezett kockázati kategóriákban minden esetben indokolt a gyógyszeres kezelés azonnali megkezdése. A társult kockázati tényezőket a 4. táblázat, a célszervkárosodások megnyilvánulási formáit és a prognózis szempontjából kiemelkedő jelentőségű társbetegségeket az 5. táblázat foglalja

össze. A kockázati tényezők, illetve célszervkárosodások felismerése érdekében minden hypertóniás cukorbetegnél gondosan fel kell venni a családi anamnézist, a kórelőzményi adatokat, elengedhetetlen a gondos fizikális vizsgálat (antropometriai adatok mérése, perifériás erek tapintása, vérnyomás mérése mindkét karon), tisztázni kell az életmódbeli-étrendi jellemzőket (dohányzás, helytelen táplálkozás), illetve alapvető laboratóriumi adatok (vércukor, HbA<sub>1c</sub>, szérumlipidek, kreatinin, ionok, vizelet, microalbuminuria) meghatározásán túl EKG-, mellkasröntgen és szemfenéki vizsgálat elvégzése indokolt. Adott esetben további kardiológiai (terheléses EKG, echocardiographia stb.), angiológiai (Doppler-vizsgálat, caro-

## 5. táblázat. Hypertonia okozta célszervkárosodások, illetve társbetegségek

	Célszervkárosodás	Társbetegség (betegségben megnyilvánuló célszervkárosodás)
Szív	Balkamra-hypertrophia (EKG, echocardiographia)	Myocardialis infarctus Angina pectoris Koszorúér-revascularisatio Szívelégtelenség
Vese	Proteinuria és/vagy mérsékelt fokú szérum-kreatininszint-emelkedés	Nephropathia diabetica Chronicus veseelégtelenség
Érrendszer	Vizsgálattal igazolt atheroscleroticus plaque (ultrahang, angiographia)	Aneurysm-dissectio Symptomás artériabetegség Cerebrovascularis betegségek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ischaemiás stroke</li> <li>• cerebrális vérzés</li> <li>• TIA</li> </ul>
Szem	Szemfenéken hypertóniás érzékelések (I-II. fokozat)	

tis-ultrahang stb.), illetve más képalkotó- vagy izotópvizsgálat (hasi UH, izotóprenographia stb.) is indokoltá válhat.

## TERÁPIA

**A KEZELÉS CÉLÉRTÉKEI** A hypertonia valamennyi stádiumbeosztása külön kitér a diabetesben kívánatosnak tartott vérnyomásértékek taglalására. Az elmúlt évig (2002-ig) a  $\leq 130/85$  Hgmm-es vérnyomás elérését (idősebb betegekben legalább  $\leq 140/90$  Hgmm biztosítását) említették a kezelési törekvések céljaként. Az Amerikai Diabetes Társaság 2002. januárjában közzétett ajánlása nyomán ma már a  $130/80$  Hgmm elérését és tartós biztosítását tartják világszerte követendőnek. Előrehaladott veseszövődmény ( $>1$  g proteinuria/die) esetén szigorúbb kritériumok érvényesülnek, ebben az esetben a  $<125/75$  Hgmm-es vérnyomás elérésére kell törekedni.

**A NEM GYÓGYSZERES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK ÉS JELENTŐSÉGÜK** Minthogy a szénhidrát-anyagcsere zavarainak egyidejű fennállása már a legenyhébb hypertonia kategóriában is fokozott kockázatot jelent, a nem gyógyszeres eljárások önmagukban ezekben az állapotokban nem elegendőek a hypertonia rendezésére. Alkalmazásuk azonban segítséget jelenthet a gyógyszeres eljárások eredményességének biztosításában. Egy részük klinikai haszna prospektív vizsgálatokban bizonyítást nyert. Ezek közé tartoznak:

- *a túlsúly mérséklése, ideális esetben megszüntetése* (igazolva, hogy a normális feletti testsúly minden 1 kg-os csökkenése 1–2%-kal mérsékli az emelkedett vérnyomást, 10 kg-os fogyás 10–20 Hgmm-es tensiocsökkenést eredményezhet),
- *a rendszeres* (hetente legalább 3 alkalommal, alkalmanként legalább 20 percig folytatott), a teherbíró képességhez és az edzettségi állapothoz igazodó *fizikai terhelés* („exercise”, elsősorban aerob terhelés) *alkalmazása*,
- *a sófogyasztás csökkentése*: a javasolt napi mennyiség hypertóniásokban  $<4$  g,
- *az alkoholfogyasztás mérséklése*: a WHO ajánlása szerint napi 2 egység alkohol fogyasztása még megengedhető, ez 30 g etanol elfogyasztásával egyenértékű [megfelel 2 dl vörösbarnak vagy 1 doboz ( $=0,33$  l) sörnek vagy 3 cl tömény ital fogyasztásának]. Bár adatok szólnak a vörös bor flavonoidjainak az oxidatív stresszt mérséklő hatása mellett, az egyes alkoholfajták közötti különbségtétel mai ismereteink szerint e vonatkozásban nem megalapozott. Kétségtelen, hogy a fentieknél rendszeresen nagyobb mennyiséget fogyasztók alkoholbevitelének mérséklése mind a systolés, mind a diastolés vérnyomást értékelhetően csökkenti. A nagyobb mennyiségű sörfogyasztás az alkoholtartalmán túl volumenterheléssel is veszélyezteti az adott beteg keringését.

Korlátozott értékűnek tekinthető a káliumpótlás hatékonysága, bár néhány adat alátámasztja alkalmazásának jelentőségét. Nem igazolódott egyértelműen további dietoterápiás beavatkozások vérnyomást befolyásoló szerepe, így macronutriensek (elsősorban a különböző lipidek) és nyomelemek opti-

mális bevitelének hypertoniacsökkentő hatása. A diabetes étrendi ajánlásaival egyezően javasolható azonban a táplálék zsírtartalmának az összenergiafelvétel 25%-ában történő meghatározása, ezen belül a telített zsírfelvétel kifejezett csökkentése, a zsírnemű anyagok egyes komponenseinek, a telített, egyszeresen (monounsaturated fatty acids, MUFA) és többszörösen telítetlen zsírsavak (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 1/3:1/3:1/3 arányú, optimális bevitelének biztosítása; a megfelelő nyomelembevitel – Mn, Zn, Ca, Mg – fedezése. Javasolt a dohányzás elhagyása, illetve jelentős mérséklése is.

**GYÓGYSZERES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK** A diabetesben észlelhető hypertonia kezelésének jellegzetessége, hogy monoterápiával csak rövid ideig, s az esetek kis hányadában lehet sikert elérni. Általánosságban véve igaz az, hogy e betegcsoportban a kórlefolyás során csak a kombinált anti-hypertensív kezelés a célravezető, egyes vélemények szerint ezért a kombináció már indokolt lehet a kezelés első lépcsőjében is.

**Diureticumok.** A vízhajtók a legrégebben alkalmazott vérnyomáscsökkentő szerek közé tartoznak, s használatuk átmeneti visszaszorulása után rendelésük újra mind szélesebb körben terjed. Tensiocsökkentő hatásuk alapja a keringő térfogat és az extracelluláris térfogat csökkentése natriuresis és következményes diuresisfokozódás eredményeként. Az érfal nátriumtartalmának csökkenése és keringő vasoactív anyagok iránti megváltozott reakciókészsége következtében mérséklődik a perifériás ellenállás is. A vízhajtók ezen közös hatásmechanizmusa eltérő támadáspontokon érvényesül. A napjainkban használatos szerek közül a Henle-kacs felszálló ágában hatnak a kacsdiureticumok (pl. furosemid), a distalis tubulus Henle-kacshoz közeli szakaszán a tiazid típusú diureticumok (pl. hydrochlorothiazid), a distalis tubulus késői szakaszán és részben a gyűjtőcsatornában a káliumvisszatartó vízhajtók (pl. amilorid). A vízhajtók natriureticus hatása a támadáspont helyétől függően eltérő, vérnyomáscsökkentő tulajdonságuk azonban csak részben ennek a függvénye, az részben a hatás bekövetkeztének sebességétől és fennállásának tartamától is függ. A legerőteljesebb natriureticus hatással a kacsdiureticumok rendelkeznek, vérnyomáscsökkentőként azonban – hosszabb hatástartamuknál fogva – leginkább a tiazid típusú vegyületek váltak be. A vízhajtók között a diabeteshez társuló hypertonia kezelésében a legszélesebb körben az alacsony dózisu, tiazid típusú diureticumok használatosak.

Diureticumok alkalmazhatók *monoterápiában*, akár *első választandó szerként* (adásuk ebben a formában is mind jobban tért hódít) és *kombinációkban* is. Igen előnyösnek bizonyult a tiazid származékok ACE-gátlókkal, illetve angiotenzin-II-receptor-gátlókkal való kombinálása. A legújabb irodalmi adatok fényében a diureticumok felveszik a versenyt a korszerűbb antihypertensív szerekkel, olcsóságuk révén széles körben alkalmazhatók, s a cukorbetegségben igen gyakran szükséges kombinációs kezelés egyik alapvető hatástani csoportját képezik.

*Mellékhatásaik* között a volumendepletiót (az orthostasis-hajlam fokozódását), a hypokalaemiavesztést és – egyes képviselőiknél – a vérzsírtükrő kedvezőtlen változását kell első sorban említeni. Libidócsökkenést (erectilis dysfunctiót), hy-



pomagnesiaemiát, kacs-, illetve tiazid típusú diureticumok alkalmazásakor hyperurikaemiát is leírtak. Az egyes készítménycsoportok alkalmazásának határt szab a szérum nátrium- ( $\leq 130$  mmol/l értéknél adásuk mérlegelendő), kreatinin- (a tiazid típusú diureticumoké  $>250$   $\mu\text{mol/l}$  értéknél gyakorlatilag megszűnik) és káliumszintje (a káliummegtakarító diureticumok adása  $>5,5$  mmol/l szérumkáliumszint mellett elenjavallt).

**Béta-receptor-gátlók.** A béta-receptor-gátlók vérnyomáscsökkentő hatása összetett, egyes képviselők között azonban különbségek mutatkoznak annak függvényében, hogy szelektív hatásúak, rendelkeznek-e intrinsic sympathomimeticus aktivitással (ISA), membránstabilizáló tulajdonsággal (MSA), az alfa-receptorokat is érintő hatással vagy sem. Közös sajátosságuk, hogy csökkentik a szívfrekvenciát (elsősorban annak terhelésre bekövetkező növekedését), a szívizom contractilitását (inotropia), ezek együttes eredőjeként a perctérfogatot. Béta-1-szelektív szerek a béta-2-receptor-izgalom megtartottsága folytán elősegítik a vasodilatációt, ami a perctérfogat erőteljesebb mérséklődését eredményezi. Az ISA-pozitív tulajdonságú készítmények a perifériás érellenállást kis mértékben fokozhatják, és a szívfrekvenciát is csak kisebb mértékben csökkentik. A legkifejezettebb vérnyomáscsökkentő tulajdonsággal a kettős, alfa- és szelektív béta-1-receptor-gátló, direkt vasodilatator hatású szerek rendelkeznek (ezeket ma harmadik generációs készítményekként tartják nyilván). A csoport további előnyét antianginás, a szív munkát, a myocardialis feszülést csökkentő voltak képezi. Metabolikus szindrómában, a szénhidrát-anyagcsere zavaraiiban alkalmazásuk speciális előnyét jelenti az állapotot kísérő sympathicus aktivitás fokozódás és a következményes RAS aktiváció mérséklődése. Korábban potenciális hátrányként értékelték az inzulinválasztást gátló és a hypoglykaemiát kísérő sympathoadrenalis aktivációt elfedő tulajdonságukat. Béta-1-szelektív szerek mellett ez a veszély elhanyagolható. Alkalmazásuk óvatosságot igényel atrioventricularis vezetési zavarokban és az ingervezetést befolyásoló gyógyszereket szedőkön. Diabeteshez társuló hypertoniában (is) adhatók monoterápiában, illetve antihypertensiv gyógyszer-kombinációkban. Fialtal egyénekben, valamint tachycardiával, illetve döntően a systolés érték emelkedésével járó kórfarmákban lehet az elsőként választandó szer is. Myocardialis infarctust szenvedett cukorbetegnek szekunder prevenciójában előnyös hatása egyértelműen bizonyított.

**Kalciumcsatorna-blokkoló szerek.** A kalciumcsatorna-blokkoló szerek (röviden: kalciumantagonisták) specifikusan a sejtmembrán kalciumcsatornájának működését gátolják, melynek következtében csökken a sejtbe bejutó  $\text{Ca}^{2+}$  mennyisége. A kalciumantagonisták hatása eltérő attól függően, hogy milyen affinitással, milyen szelektivitással kötődnek a különböző sejtek kalciumcsatornáihoz. A vérnyomáscsökkenés egyes szereknél inkább az értágító és a szív munkacsökkentő hatás eredője (pl. verapamil, diltiazem), más szerek esetén inkább az értágító hatás dominál (pl. dihidropiridin-származékok). Az antihypertensiv hatás hátterében más tényezők is állnak. Jelentősége van annak, hogy a kalciumantagonisták diureticus hatásúak, gátolják a glomerularis

sejtproliferációt, illetve a thromocytaaggregációt, valamint fibrinolyticus hatással is rendelkeznek. Nem vitás, hogy a vesében az afferens arteriola dilatációját okozzák, de a vesén átáramló vérmennyiség a jelentős szisztémás vérnyomáscsökkenés miatt nem változik, s így változatlan marad az intraglomerularis nyomás is. Fontos körülmény a kalciumantagonisták anyagcsere-semlegessége.

A kalciumantagonista szerek több hatástani alcsoportra oszthatók. A dihidropiridinek alaptípusa a nifedipin, a fenilalkilamin-származékok fő képviselője a verapamil, míg a benzotiazepinek alapvegyülete a diltiazem. A hypertonia tartós kezelésére elsősorban a hosszú hatástartamú dihidropiridin-származékok és a fenilalkilamin szerek jönnek szóba, a rövid hatástartamú nifedipin mára kiszorult a hypertonia tartós kezelési lehetőségei közül. Ugyanakkor a rövid hatástartamú nifedipinnek jól körülhatárolt szerepe megmaradt a hypertonia sürgősségi eseteinek ellátásában.

Számos tanulmány foglalkozott (fő- vagy mellék-célkitűzésként) a hypertonia kezelésében használt kalciumantagonisták szerepével, ezek között több kifejezetten a cukorbeteg csoportját vizsgálta. Egyes megfigyelések bizonyos kalciumantagonisták vonatkozásában nem zártak előnyös eredménnyel (pl. a MIDAS-tanulmányban a rövid hatású, dihidropiridin típusú israpidinnel kezelt csoportjában a nagy cardiovascularis események kockázatának háromszoros növekedését figyelték meg), más vizsgálatok eredményei a kritikák fényében megkérdőjelezhetővé váltak (pl. az ABCD-tanulmányt idő előtt zárták a nisoldipin-ágon megfigyelt, gyakoribb myocardialis infarctus miatt, de az adatok helyessége vita tárgyát képezte). Vannak olyan tanulmányok is, amelyeket ma a rosszul megtervezett és nem kellő gondossággal kivitelezett vizsgálatok példaként szokás említeni (pl. FACET-tanulmány, ahol a fosinopril-ág előnyösebbnek bizonyult a cardiovascularis események alakulása terén az amlodipin-ághoz viszonyítva). Számos tanulmány azonban a kalciumantagonisták előnyös szerepét világította meg (pl. nitrendipin az izolált systolés hypertonia kezelésében, felodipin a cukorbeteg csoportjában az optimális diastolés vérnyomás megállapítását célzó tanulmányban).

A kalciumantagonisták közül a közepes hatástartamú dihidropiridinek (pl. israpidin, felodipin, nitrendipin), illetve a hosszú hatástartamúak (pl. amlodipin, lacidipin) alkalmazhatók elsősorban a diabeteshez társuló hypertonia kezelésében. Adhatók azonban a lassúbb kinetikájú, retard készítmények (pl. nifedipin retard, nifedipin GITS) is. Helye van a terápiában a verapamilnak is, melynek inkább retard változatát célszerű használni. A kalciumantagonisták preferálandók izolált systolés hypertonia esetén. Diabetesben azonban inkább a kombinációs kezelés egyik pilléréként alkalmazhatók, ugyanis a kalciumantagonisták jól kombinálhatók mind ACE-gátlókkal (ARB-kel), mind béta-blokkolókkal.

A kalciumantagonisták ismert *mellékhatása* a bokatáji oedema, ez a körülmény cukorbeteg esetében (diabeteses láb syndroma esetén) fokozottan előnytelen lehet.

**Alfa<sub>1</sub>-adrenerg-receptor-blokkoló szerek.** Az arteriolák alfa<sub>1</sub>-adrenerg-receptorainak gátlása vasodilatációhoz és következményes vérnyomáscsökkenéshez vezet. Az e csoportba tartozó szereknek bizonyos központi idegrendszeri hatása is

van, amely a baroreflex gátlását eredményezi. Ennek következtében egy adott vérnyomáscsökkenést kisebb mértékű baroreflexválasz követ. Fontos körülmény a hatástani csoport anyagszere-semlegessége. A doxazosin inzulinérzékenységet növelő és erectilis dysfunctiót javító hatását is dokumentálták. Az alfa<sub>1</sub>-receptor-antagonistákat a benignus prostatahyper-trophia kezelésére is használják, miután csökkentik a húgyúti ellenállást. Ezt a körülményt érdemes szem előtt tartani idősebb, hypertoniában is szenvedő férfi cukorbeteg esetén. Nem kívánatos *mellékhatásként* orthostaticus hypotonia jelentkezhetsz, amely diabeteses cardiovascularis autonóm neuropathia esetén a szer alkalmazását adott esetben lehetlenné teheti. Ez a mellékhatás a gyógyszer első bevételekor fokozott lehet, a mellékhatás azonban csökkenthető az elhúzódo felszívódást biztosító GITS-forma használatával.

A hatástani csoport közül régebben a prazosin állt rendelkezésre, újabban a doxazosin használatos, e hatástani csoportba tartozik még a terazosin is. Előnyös tulajdonságuk a diabeteshez társuló hypertonia kezelésekor főleg kombinációban hasznosítható. Cardialis decompensatio esetén adásuk kerülendő, egy új keletű nagy tanulmány doxazosin-ágánál megfigyelt eredmények fényében.

**Angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gátlók.** Az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) inhibitorok gátolják az angiotenzin-I → angiotenzin-II (AT-II) átalakulást. Mivel az AT-II szervezetünk egyik legerősebb vasoconstrictor vegyülete, képződésének gátlása artériás relaxációval és a vérnyomás csökkenésével jár. Ezenkívül, ha nem keletkezik AT-II, akkor az aldosteron képződése is gátolt, és így csökken a Na<sup>+</sup>-ionok renalis visszaszívódása és akkumulációja, ami a volumen-depléción révén további vérnyomáscsökkenéshez vezet. Az ACE-inhibitorok gátolják a bradykinin lebontását is, így a vérnyomáscsökkenéshez hozzájárul a bradykinin értágító hatása is. Említést érdemel még, hogy az ACE-gátlók növelik az inzulinérzékenységet, nincs káros anyagszerehatásuk, és az általuk okozott vasodilatációt nem kíséri reflex-tachycardia. Az ACE-gátlóknak endotheldysfunctiót javító hatása is ismert. Nephropathia diabetica esetén fontos körülmény, hogy az ACE-gátlók a glomerulusban jobban tágítják az efferens, mint az afferens arteriolát, a következményes intraglomerularis nyomáscsökkenés a macromolekulák filtrációjának csökkenését eredményezi. Egyes ACE-gátlók inzulinérzékenységet növelő hatása is bizonyított.

Az ACE-gátlók ismert *mellékhatása* a száraz köhögés, ami a betegek 5–15%-ában alakul ki, oka a bradykinin felszaporodása. Igen ritkán angioneuroticus oedema, leukopenia, gastrointestinalis tünetek léphetnek fel.

Noha több tanulmány bizonyította a captopril előnyös hatását (pl. 1-es típusú diabetesben szenvedők nephropathiája, diabeteshez társuló hypertonia esetén), ma a captopril – rövid hatástartama miatt – nem használjuk a tartós antihypertensiv kezelés céljára. Mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben (nephropathia és/vagy hypertonia társulása esetén) egyértelműen pozitív eredményű tanulmányok bizonyították az enalapril, a lisinopril, a ramipril, a trandolapril hatékonyságát.

Több tanulmány eredménye alapján ACE-gátló alkalmazása indokolt micro- vagy macroalbuminuria esetén akkor is, ha a beteg az adott időpontban normotóniásnak bizonyul.

Újabb megfigyelések igazolták, hogy egyes ACE-gátlók (captopril, lisinopril, ramipril) tartós alkalmazása esetén az újonnan kialakult 2-es típusú diabetes incidenciája csökken, e hatás feltehetően az inzulinrezisztenciát csökkentő hatással áll összefüggésben.

Az ACE-gátlók eredményesen kombinálhatók más antihypertensiv gyógyszerekkel. Így pl. a trandolapril vagy a lisinopril nephroprotectiv hatását szignifikánsan fokozza, ha verapamilal együtt alkalmazzuk a diabeteses nephropathia kezelésére. Ugyanígy, a vesevédő hatás potenciálása érhető el a benazepril és amlodipin kombinációjával. Perifériás érszűkület esetén alfa-inhibitorral, szívelégtelenségben diureticummal való kombináció is hasznos lehet. Káliumpóroló diureticum és ACE-inhibitor kombinációja esetén azonban a hyperkalaemia veszélye miatt rendszeres laboratóriumi ellenőrzés szükséges. Mivel diabetesben gyakoribb lehet az arteria renalis scleroticus szűkülete, ezért különösen fontos a szérum-káliumszint és a vesefunkció ellenőrzése az ACE-gátlók bevezetése utáni első hét-tíz napban.

**Angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) szerek.** Miután szervezetünkben az AT-II nemcsak a konvertáz enzim segítségével, hanem egyéb szöveti enzimek (kimáz, katepszin, t-PA) hatására is keletkezik, az ACE-inhibitorok AT-II-t semlegesítő hatása sosem lehet teljes. Mivel az AT-II az ún. AT-1-receptorokon át fejti ki vérnyomásemelő és hormonális hatásait, e receptorok blokkolása elvben teljesebb AT-II-semlegesítést jelenthet. Továbbá, ha az AT-II nem kötődhet az AT-1-receptorokhoz, akkor a szabadon maradó AT-2-receptorokhoz fog kötődni, amelyek viszont antiproliferatív hatást közvetítenek. Az angiotenzinreceptor-1-blokkolók (ARB-k) vérnyomáscsökkentő és anti-atheroscleroticus, célszervvédő hatásai egyébként hasonlóak az ACE-gátlókéhoz, de a gyakorlatban lényeges különbséget jelent, hogy az ARB-k nem gátolják a bradykinin lebontását, és így nem váltanak ki száraz köhögést.

Az ARB-kel kapcsolatban még nem áll rendelkezésre annyi klinikai megfigyelés, mint az ACE-inhibitorokkal. A legtöbb adatot a diabeteses nephropathiára vonatkozóan közölték. Nagy tanulmányok eredményei szerint nephropathiával szövődött 2-es típusú cukorbetegségben az irbesartan, illetve a losartan egyértelműen csökkentette a progresszió ütemét. 2-es típusú cukorbetegségben a valsartan albuminuriát csökkentő hatását is igazolták.

A losartan – egy összehasonlító tanulmányban – a macroangiopathiás szövödmények (cardiovascularis eredetű mortalitás, illetve összhalálozás) kivédésében és a 2-es típusú diabetes incidenciájának csökkentésében is előnyös volt. A valsartan a konvencionális cardialis támogatáshoz kiegészítésképpen adva számottevően csökkentette a mortalitás és a morbiditás kombinált végpontját.

Az ACE-gátlók és az ARB-k közvetlen összehasonlítását csak igen kevés tanulmány tűzte ki célul. A rendelkezésre álló adatok szerint a két hatástani csoport vérnyomáscsökkentő és albuminuriát mérséklő hatása azonos mértékű. Több adat utal viszont arra, hogy a két gyógyszer-csoport kombinációja kifejezetten szinergista hatású, s a szövödmények progressziójának lassítása, illetve a célszervvédelem szignifikánsan fokozódik. Diabetesben ez a körülmény egyelőre csak az albuminuria kedvező alakulása terén bizonyított.



**Imidazolin-I<sub>1</sub>-receptor-agonista szerek.** Az imidazolin-I<sub>1</sub>-receptor-agonista szerek a centrálisan ható antihypertensivumok új csoportját képezik, jelenleg két képviselőjük (moxonidin, rilmenidin) áll hazánkban a betegek rendelkezésére. Döntően centrális támadásponttal csökkentik a sympathicus aktivitást, adatok vannak arra nézve, hogy alkalmazásuk során javul a glükózintolerancia és az inzulinérzékenység is. Klinikai alkalmazásuk a metabolikus szindróma talaján fejlődő 2-es típusú diabetes esetén, enyhe vagy közepes súlyos hypertoniában kerül előtérbe. A szer szükség esetén jól kombinálható más hatástani csoporttal (diureticum, ACE-gátlók) is. A néhány évvel ezelőtti nemzetközi ajánlás még nem említi az elsőként választható szerek között, az új hazai, hypertoniával foglalkozó módszertani útmutató viszont már felvette az imidazolin-I<sub>1</sub>-receptor-agonista szereket az elsőként választható gyógyszerek listájára, külön feltüntetve, hogy alkalmazásuk előnyös lehet a metabolikus szindrómához, illetve a 2-es típusú diabeteshez csatlakozó hypertonia kezelésében. Mindazonáltal az „evidence based medicine”-jellegű, „kemény végpontokat” vizsgáló, nagy klinikai tanulmányok eredményei e hatástani csoporttal kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre.

**HYPERTONIA CUKORBETEGEK TERHESSÉGE ALATT** Mind a terhesség, mind a diabetes hypertoniára hajlamosít: e vonatkozásban közös patogenetikai tényező az inzulinrezisztencia lehet. A graviditások 5–10%-ában észlelhető hypertonia, gestatiós diabetesben azonban ez az arányszám 10–20%-ra, praegestatiós diabetes esetén pedig 20–40%-ra tehető. Retinopathia és/vagy nephropathia jelenléte, illetve az elégtelen koraterhességi anyagcserekontroll ( $HbA_{1c} \geq 10\%$ ) a hypertonia független kockázati tényezőjeként szerepel.

Terhesség során akkor állapítható meg hypertonia, ha a vérnyomás ismételt (legalább 6 óras különbséggel) mérve eléri vagy meghaladja a 140 Hgmm-es systolés és/vagy a 90 Hgmm-es diastolés értéket, illetve a systolés vérnyomás 30 Hgmm-es és/vagy a diastolés vérnyomás 15 Hgmm-es relatív emelkedése tapasztalható a terhesség előtti vagy az első trimeszterben mért értékhez képest. Ha a magas vérnyomás proteinúriával társul, akkor praeclampsziáról beszélünk.

A terhességgel társuló hypertoniabetegség típusai a következők:

- Terhesség indukálta, vagy „gestatiós” hypertonia: a terhesség 20. hete után jelentkezik.
- Praeclampsia: a gestatiós hypertonia proteinúriával ( $\geq 300$  mg/24 h), esetleg vesefunkció-zavarral, thrombocytaszám-csökkenéssel, kóros májenzimértékekkel társul.
- Krónikus hypertonia: a terhesség 20. hete előtt jelentkezik.
- Krónikus hypertonia praeclampsziával társulva: „rárakódásos praeclampsia”

Hypertoniával társuló diabeteses terhességben mind az anyai veszélyeztetettség (retinopathia progressziója, eclampsia, DIC, tüdőoedema, hypertensiv encephalopathia), mind a magzati kockázat (koraszülés, intrauterin retardatio és hypoxia, méhen belüli elhalás) számottevően növekszik. Az antihypertensiv kezeléssel megvalósítandó cél-vérnyomásér-

ték terhesség kapcsán nem egyértelmű, a legújabb irányelvek a 130–139 Hgmm közötti systolés és 80–90 Hgmm közötti diastolés értéket tartanak kívánatosnak. Mivel diabeteses terhességre vonatkozó speciális célértékekről az irodalom nem tesz külön említést, azonban mind a diabetes, mind a terhesség a vérnyomás kezelése szempontjából súlyosbító tényezőként értékelendő, helyesnek tartható, ha a terhesség során a vérnyomás a 140/90-es határértéket nem haladja meg.

A diabeteses terhesség során az antihypertensiv terápia irányelvei érdemben nem különböznek a terhességi hypertonia kezelésekor alkalmazandó stratégiától. Ennek értelmében a kezelés fő szempontjai a következők:

- Hypertonia megállapítása esetén hospitalizáció, részletes kivizsgálás és az antihypertensiv kezelés megkezdése indokolt (már a prekonceptcionális időszakban is).
- A prekonceptcionális időszakban, terhességben és a gyermekágyban az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása kontraindikált e szerek kedvezőtlen magzati és neonatalis hatása miatt.
- Az akut, súlyos ( $RR \geq 160/110$  Hgmm) hypertoniás állapot kezelésére terhesség során hydralazin, labetalol, esetleg nitroprusszid-nátrium intravenás adása jön szóba, alkalmazható azonban nifedipin (szétrágva) is. Praeclampsia esetén magnézium-szulfát alkalmazható görcsprofilaxis-ként.
- A krónikus hypertonia kezelésére a methyldopa a legkiterjedtebben és legbiztonságosabban alkalmazható szer. Ha a methyldopa-monoterápia nem elégséges, akkor kombinációként hosszú hatástartamú Ca-csatorna-blokkolók [pl. nifedipin retard, felodipin (az első trimeszter kivételével)], valamint hydralazin adagolására kerülhet sor.
- Diureticumok adása kerülendő, miután e szerek a magzati keringésre kedvezőtlen hatásúak.

A diabeteses terhesség alatt észlelt hypertonia kapcsán a gyakoribb szövődmények megelőzése érdekében prekonceptcionális állapotfelmérés, a fogamzást követően gyakori (minimum hetenkénti) vérnyomás-ellenőrzés, illetve rendszeres ABPM-vizsgálat indokolt. A hypertonia megállapítása esetén korai hospitalizáció szükséges az állapot prognosztikai megítélése, valamint a terápiás stratégia megtervezése céljából.

**HYPERTONIA GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI DIABETESBEN** Hypertonia a gyermekkorban akkor állapítható meg, ha a megfelelő körülmények és mérési technika mellett a systolés és/vagy diastolés vérnyomás az életkor, a nem és a testméretek szerinti normálérték 95. percentiliséit meghaladja.

Diabeteses serdülőknél a hypertonia gyakorisága 5–10%-ra tehető, a diurnális index beszűkülése 10–15%-os gyakoriságú. Egyes adatok szerint nemi különbség mutatható ki: diabeteses fiúkban a vérnyomás-emelkedés, illetve a diurnális index beszűkülése kifejezettebb, mint diabeteses lányokban. Szövődménymentes, normoalbuminuriás serdülő betegek vérnyomása kimutathatóan magasabb, diurnális indexe alacsonyabb, mint az egészséges kortársaké, továbbá az emelkedett vérnyomás a microangiopathiás szövődmények kialakulásának és progressziójának kockázati tényezője.

Serdülőkorú diabetesesekben a vérnyomásemelkedés összefüggést mutat az elhízással, a magasabb inzulin dózissal, a hosszabb diabetestartammal és a nem megfelelő anyagcsere-kontrollal, melyek azon túl, hogy kockázati tényezők, patogenetikai szerepet játszhatnak a hipertonia kialakulásában. Több adat arra utal, hogy ebben az életkorban a korai autonóm neuropathia kialakulása hozzájárul a vérnyomás-emelkedés és a beszűkült diurnális ritmus kialakulásához. Serdülőkori cukorbetegség esetében feltűnően gyakori a fehérkéopeny-hypertonia.

Gyermek-, illetve serdülőkorban az antihypertensív terápiának jelenleg nincs általánosan elfogadott célértéke. Az ISPAD javaslata szerint a vérnyomásértékeket a 95. percentilis alatt kell tartani, valószínű azonban, hogy inkább a 90. percentilis érték alatti beállítás a kívánatos. Az alkalmazható gyógyszerek azonosak a felnőttek esetében használatos szerekkel, azonban számos új és korszerű gyógyszer leírásában a gyermekkor – adatok híján – kontraindikációként szerepel. A gyermekkorban hipertonia kezelésében elsőként választandó szerek közül diabetesben – a renoprotektív hatást is figyelembe véve – elsősorban az ACE-gátlókat célszerű választani. A gyógyszeres kezelés mellett fontos az anyagcsere javítása, a só- és fehérjebevitel csökkentése, rendszeres fizikai aktivitás végzése, testsúlycsökkentés és a dohányzás elhagyása.

**SZŰRÉS, GONDOZÁS** A hipertonia megelőzése (a metabolikus szindróma időben történő kórismézése, az életmód-terápia bevezetése) primer, korai felismerése és azonnali, hatékony kezelése szekunder prevenciók módszert jelent. A hipertonia időben történő kórismézése és kezelése a nagyfokú komorbiditás folytán egyben népszerűségi szintű prevenciót is szolgál. A szűrésbe elsősorban a fokozottan veszélyeztetett népesség bevonása szükséges. Fokozott kockázatot az alábbi körülmények jelentenek: túlsúly ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ), a szénhidrát-anyagcsere bármely fokú zavara (IFG, IGT, diabetes mellitus), hyper- és dyslipidaemia, elsőfokú rokonok között a fenti állapotok, illetve hipertonia, myocardialis infarctus, atheroscleroticus eredetűnek véleményezett szív- és érrendszeri megbetegedés előfordulása, felgyorsult, stresszel teli életmód. A vérnyomás határértéket meghaladó értéke esetén ismételt vizsgálat, hipertonia igazolódásakor részletes differenciáldiagnosztika, a társult kockázati tényezők és társbetegségek teljes részletességű feltérképezése, majd a kockázatnak megfelelő kezelés haladéktalan megkezdése szükséges.

A kórismezés és a gondozás az alapellátás és a gondozóhálozat szoros együttműködését igényli.

## IRODALOM

1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1.
2. Baranyi É, Tamás Gy, Csákány Gy, Borbély J, Mészáros J. Hypertonia és proteinuria diabetesszel szövődött terhességben. *Magy Belorv Arch* 1997; 50: 623-627.
3. Barna I. A nephropathia diabetica kezelése. *Orv Hetil* 2003; 144: 165-172.
4. Belgyógyászati Szakmai Kollégium Diabetes Munkabizottság (Fövényi J, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Pados Gy, Pogácsa G.). A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban (módszertani levél). *Diabetologia Hungarica* 2002; 10:49-67.
5. De Châtel R, Tislér A. Hypertonia és diabetes mellitus. In: Halmos T, Jermendy Gy. (szerk): *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum*. Medicina Kiadó, 2002, pp. 581-598.
6. European Diabetes Policy Group 1999: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716-730.
7. Farsang Cs, Vizi E. Sz. A hipertonia gyógyszeres kezelése. Alapelvek. In: *Humán farmakológia* (szerk.: Vizi ESz), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1997, pp. 543-602.
8. Girling J, Dornhorst A. Pregnancy and diabetes In: *Textbook of diabetes* (eds: Pickup C, Williams G.). Blackwell Science Ltd, Oxford, 2003, pp 65.1-65.39.
9. ISPAD Consensus Guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Swift, P.G.F. (ed). Medical Forum International, Ziest, Hollandia, 2000, pp. 95-101.
10. Jermendy Gy. Metabolikus szindróma. In: *A hipertonia kézikönyve* (szerk.: Farsang Cs.) Medintel Kiadó, Budapest, 2002, pp. 506-528.
11. Madácsy L. Diabetes és hipertonia gyermekkorban. In: Reusz Gy., Tulassay T., Fekete Farkas P. (ed): *Hypertonia a gyermekkorban*. Golden Book Kiadó, Budapest, 2000, pp. 134-138.
12. Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja: A metabolikus szindróma terápiája. *Orv Hetil* 2003, 144:1145-1152.
13. Magyar Hypertonia Társaság: A hipertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; 5(S1): 1-44.
14. Nagy J, Wittmann I, Kammerer L. Vese-szövődmények diabetesben. In: Halmos T, Jermendy Gy. (szerk): *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum*. Medicina Kiadó, 2002, pp. 450-478.
15. Salvetti A, Argenio GF, Brogi G, Bernini GP. Management of hypertension and metabolic disorders. In: Kaplan N. (ed.) *Metabolic aspects of hypertension*. Science Press, London, 1994. pp. 6.1-6.19.
16. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
17. Weidmann P. Hypertension and diabetes. In: Kaplan, N. (ed.): *Metabolic aspects of hypertension*. Science Press, London, 1994. pp. 2.1-2.23.

# Impact of pregnancy on underlying renal disease

Chris Baylis, Ph. D.

Professor of Physiology

West Virginia University Health Sciences Center, U.S.A.

## Correspondence

Chris Baylis, Ph. D.

PO Box 9229, Morgantown, West Virginia 26506-9229.

Phone: 304-293-1499 Fax: 304-293-3793

E-mail: cbaylis@wvu.edu

---

**SUMMARY** Normal pregnancy involves marked renal vasodilation and large increases in glomerular filtration rate (GFR). Studies in rats reveal that the gestational renal vasodilation is achieved by parallel reductions in tone in afferent and efferent arterioles so GFR rises without a change in glomerular blood pressure. There is some evidence from animal studies that increased renal generation of nitric oxide (NO) may be involved. Although chronic renal vasodilation has been implicated in causing progression of renal disease in nonpregnant states, via glomerular hypertension, there are no long term deleterious effects of pregnancies on the kidney when maternal renal function is normal, since glomerular blood pressure remains normal. When maternal renal function is compromised prior to conception, there are no long term adverse effects on renal function in most types of renal disease, providing that the GFR is well maintained prior to conception. When serum creatinine exceeds ~1.4mg/dl, pregnancy may accelerate the renal disease increases and when serum creatinine >2 mg/dl, the chances are greater than 1 in 3 that pregnancy will hasten the progression of the renal disease. The available animal studies suggest that glomerular hypertension does not occur despite diverse injuries. Thus, the mechanisms of the adverse interaction between pregnancy and underlying renal disease remains unknown.

**Key-words:** GFR, renal vasodilation, animal models, primary glomerular disease, diabetes

---

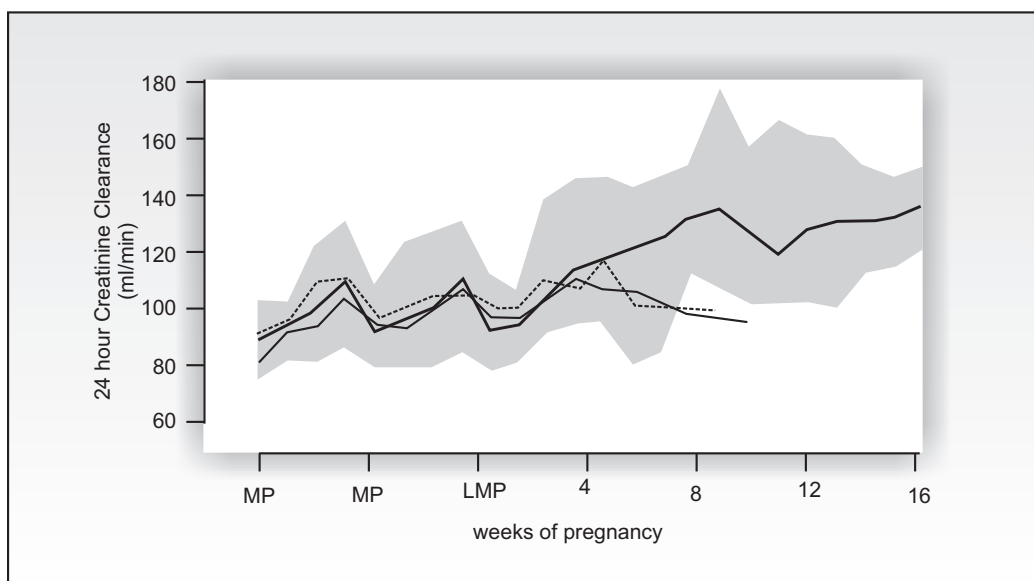
HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (1):11–20.

---

**INTRODUCTION** There are profound hemodynamic changes in normal pregnancy which include increases in plasma volume, red blood cell volume and hence blood volume. Both stroke volume and heart rate increase leading to ~ 40% elevations in cardiac output, despite which, blood pressure (BP) falls due to large reductions in total peripheral vascular resistance (TPVR) (1-3). In addition to peripheral vasodilation, a vascular refractoriness to a variety of administered vasoconstrictors including angiotensin II, develops quite early (2,4). Striking changes also occur in kidney function, with an early increase in GFR, that is first detectable within 3 to 4 weeks after conception (5) (*Figure 1*). GFR continues to rise to a maximum of 40 - 50% above non-pregnant values by the end of the first trimester and this increase is maintained throughout most of the pregnancy,

although a fall in GFR occurs in the few weeks before delivery (6). An optimal increase in GFR is a good prognosticator for a successful pregnancy outcome. As shown in *Figure 1*, in a serial study of normal pregnant women, 2 women who failed to show the early rise in GFR, subsequently underwent early spontaneous abortion (5).

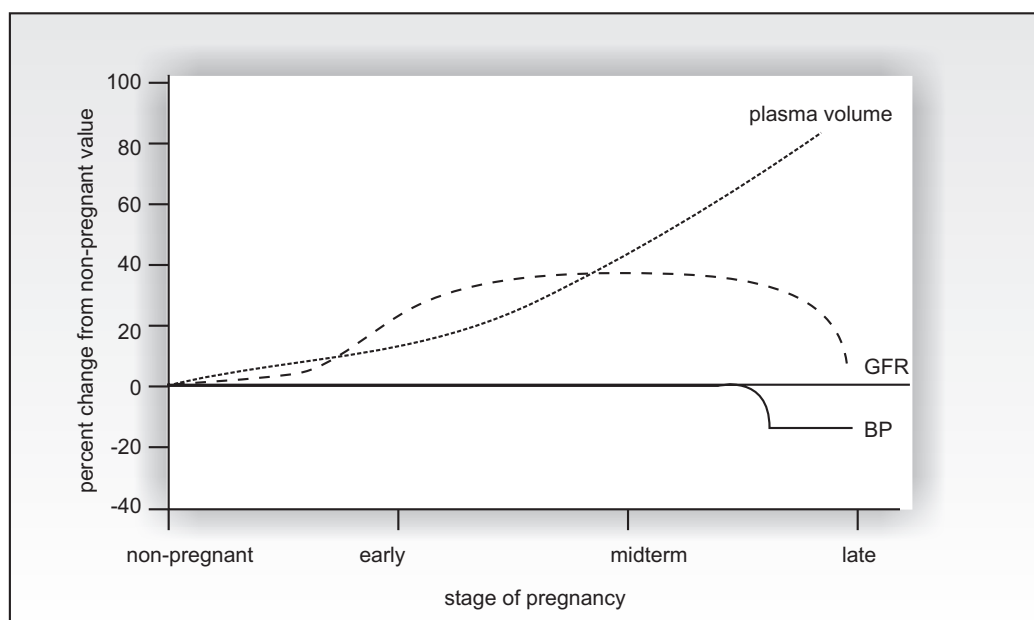
The rat is an excellent animal model for study since it exhibits systemic and renal hemodynamic changes during normal pregnancy that are similar to humans and the total gestation period in rats is only 22 days (*Figure 2*). During pregnancy, there is a progressive plasma volume expansion (which can reach 100% above the nonpregnant rat value!) followed by a fall in blood pressure (although this is not evident until close to term) and a mid-term rise in GFR of approximately 30% (which falls toward non-pregnant values



**Figure 1. Changes in 24-h creatinine clearance measured weekly before conception and through to uncomplicated spontaneous abortion in two women. The solid line represents the mean and the stippled area the range for nine women with successful obstetric outcome. MP = menstrual period and LMP = last menstrual period. Data derived from reference #5.**

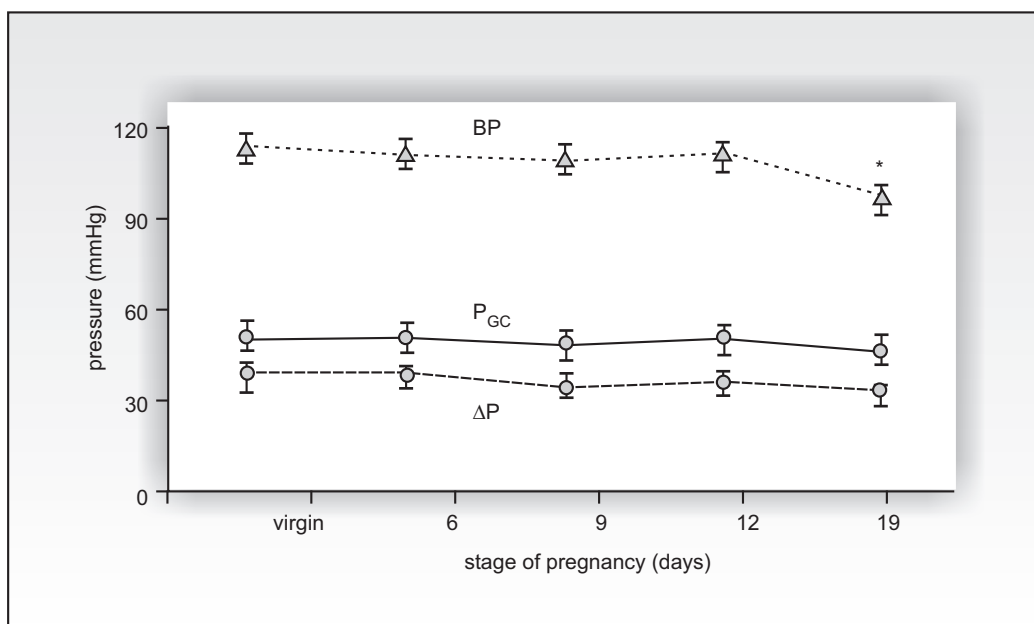
soon before delivery) (7). The changes in GFR are paralleled by renal plasma flow (RPF), which is the result of a marked renal vasodilation. We have conducted a series of glomerular micropuncture studies in the pregnant rat at different stages of pregnancy. These studies reveal that both afferent and efferent arteriolar resistances ( $R_A$  and  $R_E$ ) relax in parallel and this relaxation allows a selective increase in glomerular plasma flow to occur with no change in the other determinants of SNGFR (7). Importantly, parallel reductions in  $R_A$  and  $R_E$  allow the kidney to vasodilate and permit increases in RPF and GFR without an increase in glomerular blood pressure ( $P_{GC}$ ). As shown in *Figure 3*, there is no increase in  $P_{GC}$  at any stage in rat pregnancy despite the variations that occur in  $R_A$  and  $R_E$ . Davison and colleagues have used an indirect approach to estimate the impact of normal pregnancy on glomerular

hemodynamics in normal pregnant women (8). They measure renal hemodynamics and neutral dextran sieving curves (over a wide molecular weight range) which, with certain assumptions based on the rat data, allows modeling of the single nephron determinants of GFR. Much like the rat, the majority of the increased GFR in pregnant women is due to increased RPF, although a small component may be due to falls in plasma protein concentration (and hence colloid osmotic pressure of blood entering the glomerulus). There is no evidence that the  $P_{GC}$  increases during pregnancy, suggesting that parallel relaxation of  $R_A$  and  $R_E$  also occurs in normal pregnant women. This finding has important implications for the long term effects of pregnancy on renal function, see below.



**Figure 2. Time course of the changes in glomerular filtration rate (GFR), plasma volume and mean arterial blood pressure (BP) in the normal pregnant rat. Data derived from reference #7.**

**Figure 3. Summary of mean arterial blood pressure (BP), glomerular capillary blood pressure (PGC) and the transglomerular hydrostatic pressure gradient ( $\Delta P$ ;  $P_{GC}$  – proximal tubule pressure) in Munich Wistar rats in the virgin state and throughout normal pregnancy. Gestation lasts for 22 days in the rat. Data derived from reference # 7.**

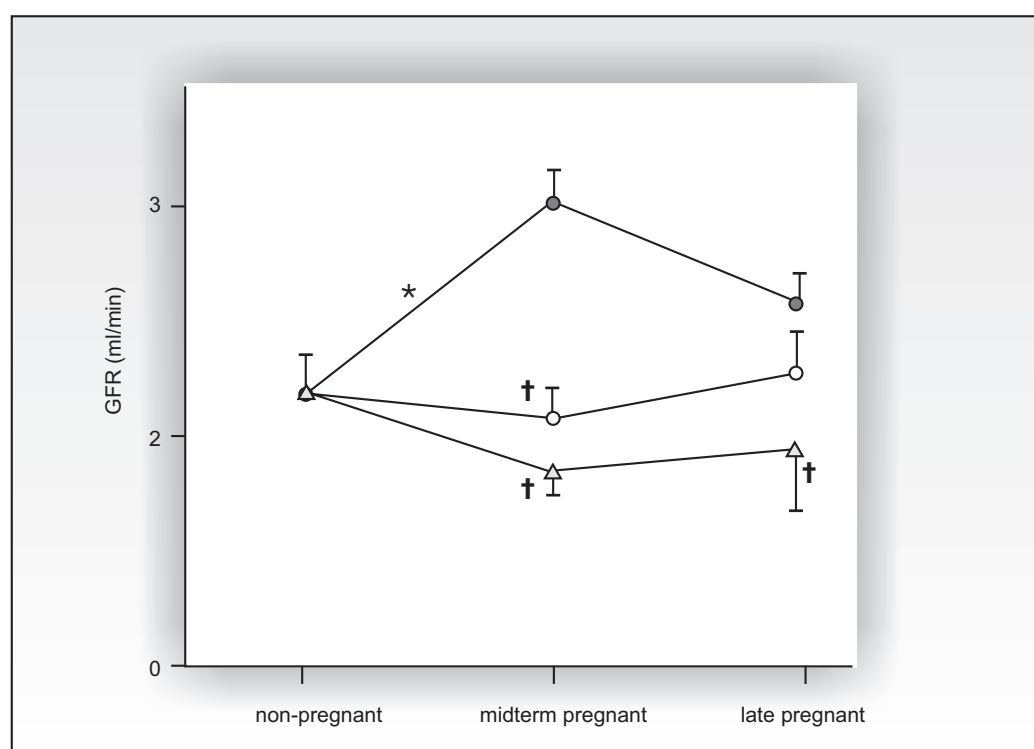


**POSSIBLE CAUSES OF THE GESTATIONAL RISE IN GFR.** We know that maternal factors initiate the gestational renal events since renal vasodilation and increases in GFR and RPF occur in pseudopregnant rats where fetoplacental tissue is absent (9). In addition, both the peripheral vasodilation and plasma volume expansion that attend normal pregnancy are evident in pseudopregnant rats (10). In pregnant women, renal and peripheral vasodilation begins prior to complete placentation (11), suggesting that the fetoplacental unit is not necessary for the initiation of the increase in GFR and/or the

volume expansion of pregnancy and thus this time course of vasodilation points to a maternal stimulus.

A number of vasoactive factors have been investigated as likely mediators of the gestational renal vasodilation, including increased activity of the prostaglandins and/or atrial natriuretic peptide, reduced angiotensin II actions, etc. (2,7). However, nitric oxide (NO), which plays an extremely important, physiologic role as a renal vasodilator (12), has been implicated as an important mediator of the gestational fall in RVR. Both plasma and urinary levels of inorganic

**Figure 4. Time course of the change in GFR in normal conscious rats during pregnancy (solid circles), and during low dose NOS inhibition (50 mg/L L-NAME, drinking water; open circles) and high dose NOS inhibition (100 mg/L L-NAME, closed triangles) given chronically from days 3 to day 19 of pregnancy. \* denotes a significant difference in the normal pregnant rats from the virgin value. † denotes a difference between normal midterm or late pregnant rats vs. rats receiving chronic NOS inhibition. Data derived from reference #25.**





nitrite and nitrate ( $\text{NO}_x$ ; oxidation products of NO) and cGMP (a major 2nd messenger of NO) increase during pregnancy in rats (13-15), suggesting an increase in total systemic NO production is occurring. In women, 24h urinary excretions of cGMP and plasma cGMP increase in normal pregnancy (16,17) although the persistence of this increased cGMP excretion long after delivery (16) may reflect the prolonged postpartum rise in plasma ANP (18), rather than stimulation by NO. The findings with plasma and urinary  $\text{NO}_x$  excretions have been more variable (19) and the only study conducted using a controlled low  $\text{NO}_x$  intake (a requirement for interpretation of  $\text{NO}_x$  values in the context of NO activity) (20), reported no elevation in plasma or 24h urinary  $\text{NO}_x$  excretion in late pregnancy vs. the non pregnant state (21). Of note, renal NO generation represents only a few % of the total  $\text{NO}_x$  production (20); thus, a local increase in renal NO production could still occur in pregnant women.

We have reported an increase in the NO synthase activity, *in vitro*, of both renal cortex and medulla in the pregnant rat, which is in phase with the renal vasodilation. Interestingly, this effect is confined to the soluble fraction which houses predominantly the neuronal and inducible NOS (nNOS and iNOS) while membrane fraction NOS activity (predominantly endothelial, eNOS) actually falls at midterm (22). This agrees with a report of increasing renal nNOS and iNOS protein during pregnancy in rat kidney, but a decline in the abundance of eNOS (23). Functional studies confirm an important role for NO. Conrad has reported that low level, acute (nonselective) NOS inhibition can reverse the pregnancy induced rise in GFR without affecting the value in nonpregnant rats (24). We reported that chronic nonselective NOS inhibition prevents the gestational rise in GFR and the renal vasodilation (25, Figure 4) and causes systemic hypertension. According to our *in vivo* and *in vitro* studies, the NOS isoform responsible has characteristics of both the neuronal and inducible NOS (22,26). It is thus possible that a novel cytosolic NOS is upregulated in the rat kidney during pregnancy, as suggested by Singh et al (27). Unfortunately, there are no clinical studies which address the role of NO in the gestational renal vasodilation of normal women.

If increased renal NO generation is the mechanism by which the pregnancy related renal vasodilation occurs, what is the trigger? We know that this is a maternal signal and estrogens have been suggested since they have a widespread stimulatory action on the NO system in the nonpregnant female (28). Estrogens, however, are unlikely to provide the stimulus to renal vasodilation since in rat, estrogen levels fall throughout pregnancy, increasing only just before term, when the renal vasodilation is waning (29). A novel and exciting possibility was raised by Conrad recently; he suggested that the ovarian hormone, relaxin, might provide the trigger (30). Relaxin release is stimulated by pregnancy (via chorionic gonadotrophin) and relaxin has a selective renal vasodilatory action in non pregnant female rats that is NO dependent (30). No direct link, however, has yet been established between relaxin and renal vasodilation in pregnancy.

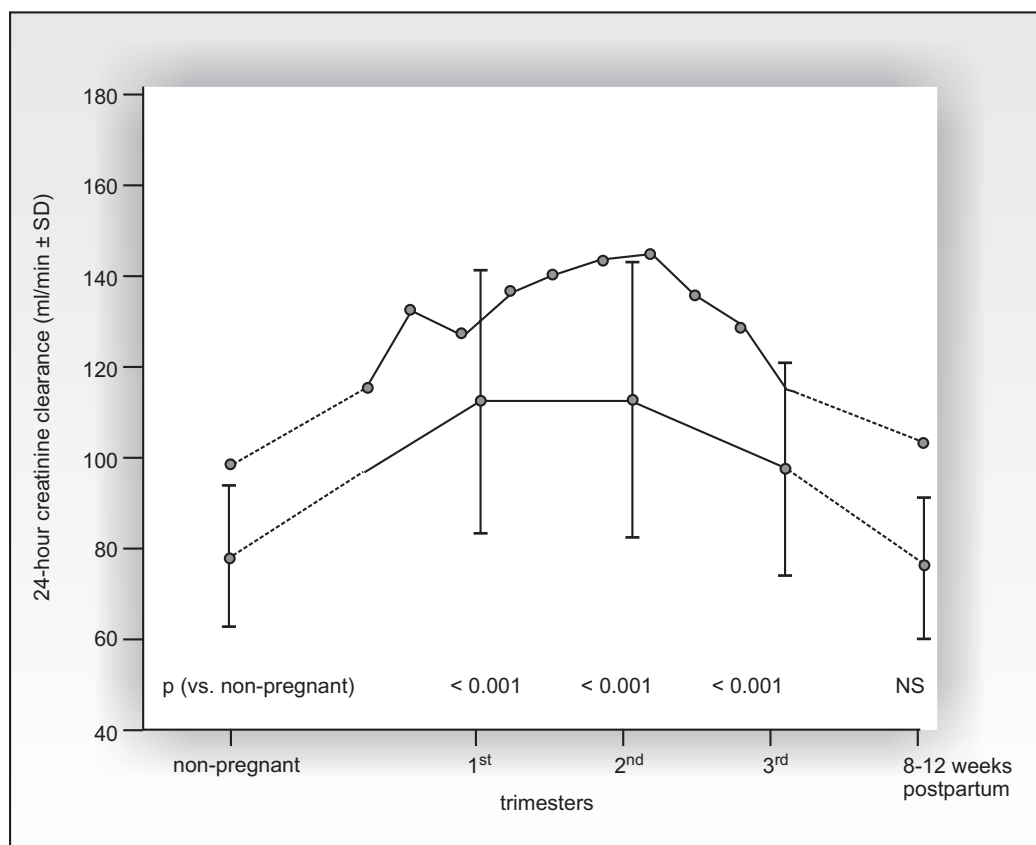
In summary, the animal literature suggests that NO plays an important role in mediating the gestational rise in GFR although there are no data currently available in normal

women. Whether or not defects in the renal NO system are involved in situations where pregnancy has an adverse effect on renal function also remains to be determined.

**LONG TERM EFFECTS OF PREGNANCY ON MATERNAL RENAL FUNCTION WHEN RENAL FUNCTION IS NORMAL** In non pregnant patients, prolonged periods of renal vasodilation in some types of chronic progressive renal disease (CRD) can lead to increased  $P_{GC}$ , which in turn contributes to the further progression of the renal disease (31). In these settings the renal vasodilation is predominantly of  $R_A$ , which exposes the fragile glomerulus to an elevated  $P_{GC}$ . Although the kidney is vasodilated throughout a normal pregnancy, there is no increase in  $P_{GC}$  during a single gestation period in the rat or in women, because of the parallel reduction in tone in  $R_A$  and  $R_E$  (Figure 4). Also, in contrast to CRD, pregnancy is a physiologic condition not associated with loss of nephron number or underlying disease, and the vasodilation reverses after delivery.

Pregnancy induced renal vasodilation might therefore have benign long term effects on the kidney, and we conducted studies on normal Munich Wistar rats to test this possibility. Female rats were subjected to five successive closely spaced pregnancies and compared to age matched virgins, at the age of ~ 1 year. The kidney's of the repetitively bred rats were vasodilated due to pregnancy / lactation for approximately 40% their life. We found that repeated pregnancies had no adverse effects on kidney function or structure compared to age matched virgin females and that there was no chronic elevation in  $P_{GC}$  despite the persistent renal vasodilation (32). The only systematic clinical study looking at long term effects of pregnancy in normal women was reported by Davison (33). Ten women with an average of 2.5 1 pregnancies showed stable GFR and no proteinuria over 17 years and similar findings were noted at 23 years of followup (unpublished data). Also, normal women showed no tendency for GFR to decline during the reproductive years; in fact, they showed less of an age dependent decline in GFR than men (34). It should be noted that these studies were conducted on women from western countries with access to good antenatal and postnatal care, and the multiparous women had only a modest number of pregnancies. Whether or not women in third world countries also fare as well, given that they may become pregnant every 1 to 2 years during their reproductive lives and that they lack access to adequate medical care, is unknown. Based on the animal and clinical data available, however, multiple pregnancies have no long term damaging effects on the maternal kidney when renal function is initially normal.

**GLOMERULAR HEMODYNAMICS DURING COMPROMISED PREGNANCIES** There are increased risks for women with underlying renal disease who become pregnant. For instance, the incidence of preeclampsia is elevated, and in some situations, the superimposition of pregnancy has been reported to accelerate the rate of loss of renal function (35). What predicts those women with CRD who are at risk for pregnancy induced complications? Women with a variety of mild underlying primary renal diseases (serum creatinine <1.4



*Figure 5. GFR, estimated from serial 24h creatinine clearances (mean) in 10 normal women (upper curve) and in 26 women with mild underlying primary glomerular disease (mean 1SD). Data derived from reference #36.*

mg/dl) often show increases in GFR during pregnancy (*Figure 5*), although of smaller magnitude than seen in normal pregnant women (36). Increased proteinuria often occurs but abates after delivery in most women with mild renal disease; indeed, a small increase in protein excretion is also a function of normal pregnancy (37). Of note, renal transplant recipients also show a substantial increase in GFR during pregnancy provided that there is no underlying graft rejection (37). The increase in GFR follows a similar time course to that seen in normal pregnant women (*Figure 6*). The persistence of this gestational renal vasodilation in transplant recipients is remarkable, given that the transplants are hypertrophied, denervated and ectopic and many of the transplanted kidneys are from male cadaveric donors.

In women with elevated serum creatinine due to primary renal disease prior to conception, there is a decline in the frequency of a gestational fall in creatinine (38). The gestational rise in GFR becomes compromised as the severity of the underlying disease worsens and in one study, only ~50% of women with moderate, and none with severe chronic renal disease, showed any rise in GFR during pregnancy (39). Providing the pre-conception serum creatinine is <1.4mg/dl, and that hypertension and/or heavy proteinuria are absent, the obstetrical outcome, in terms of a healthy baby, is good (35).

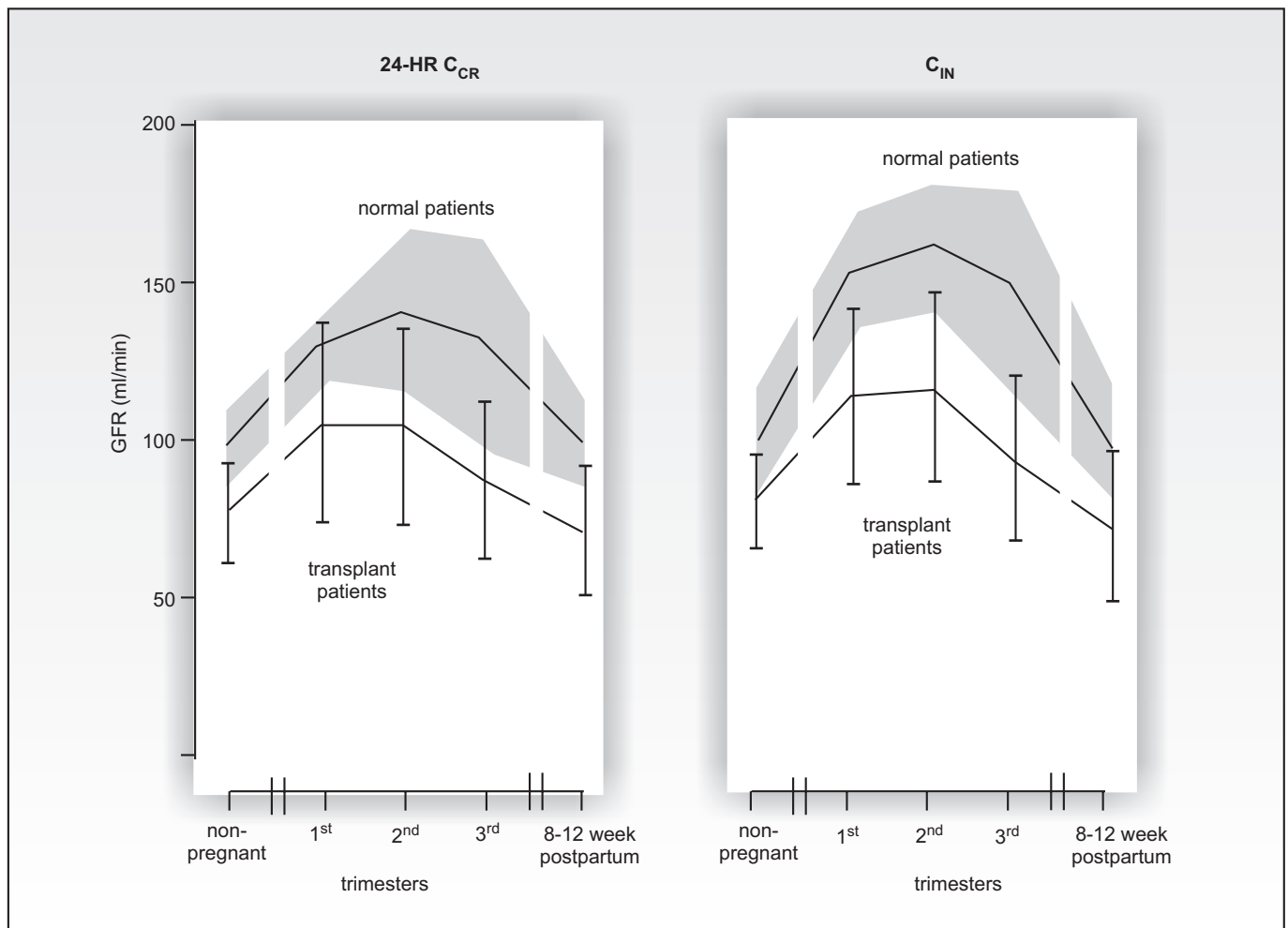
The pattern is quite similar in women with renal disease secondary to type 1 diabetes, who usually also show a gestational rise in GFR, providing that the renal function is near normal preconception (40). With more severe diabetic nephropathy abrupt falls in GFR can occur during the pregnancy. Although this can also occur in the nonpregnant

woman with diabetic nephropathy, a careful serial study suggests that an acute loss of renal function directly attributable to pregnancy, does occur (41).

In rats the effects of superimposed pregnancy on glomerular hemodynamics is highly variable and depends on the model of underlying renal disease (*Table 1*). In gentamicin-induced

**Table 1. Summary of the impact of superimposed pregnancy on renal vascular resistance (RVR), glomerular filtration rate (GFR) and glomerular blood pressure ( $P_{GC}$ ) in normal rats and in rats with various forms of underlying renal disease**

	RVR	GFR	$P_{GC}$
<i>Normal preconception <math>P_{GC}</math></i>			
Normal controls (refs 7,9)	↓	↑	→
Gentamicin-induced ARF (ref 42)	→	→	→
<i>High preconception <math>P_{GC}</math></i>			
AntiGBM GN (ref 46)	↓	↑	→
Fx1a, membranous GN (ref 45)	↑	↓	↓
<i>High preconception <math>P_{GC}</math> and BP</i>			
5/6th renal ablation (ref 47)	↓	↑	↓
SHR (ref 44)	→	→	→
chronic NOS inhibition (ref 15)	→	→	→



**Figure 6. Impact of pregnancy on GFR during 10 pregnancies in 8 renal transplant recipients (lower curves 1SD). Serial GFR measurements were determined both from the 24h creatinine clearance and from the inulin clearance (C<sub>IN</sub>) during infusion studies. The upper curves and shaded areas give the mean 1SD for a group of 10 women with normal renal function. Data derived from reference #37.**

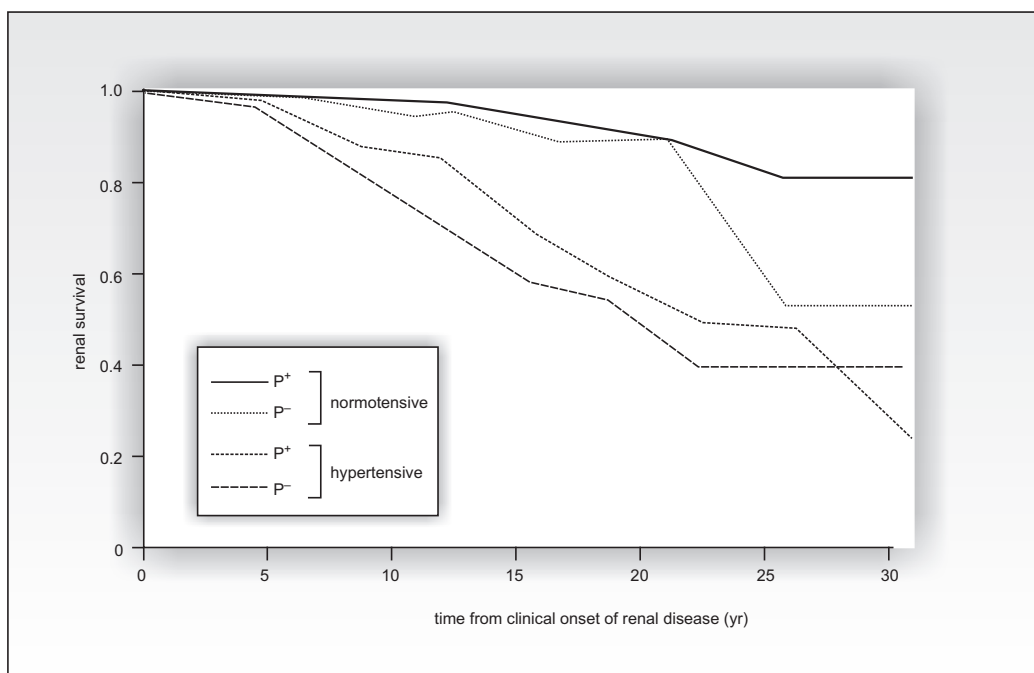
acute renal failure, the spontaneously hypertensive rat (SHR) and the rat subjected to chronic nitric oxide synthesis (NOS) inhibition, there is no midterm rise in GFR or renal vasodilation (25, 42-44). Rats with the FX1A model of membranous glomerulonephritis (GN) respond to pregnancy with renal vasoconstriction by an unknown mechanism and GFR falls, but because the rise in RVR is localized at  $R_A$ , the  $P_{GC}$  actually goes down (45). In this situation, pregnancy acutely impairs maternal renal function. In all of these animal models of renal disease, there was only mild functional impairment at the time of conception.

In an anti-GBM model of GN associated with an elevated  $P_{GC}$ , the kidney is able to vasodilate at midterm so that GFR increases. Although in this model, the  $P_{GC}$  is maintained (i.e.,  $P_{GC}$  does not increase further as a result of the pregnancy) (46). The most remarkable example of the robust nature of the gestational renal vasodilatory signal is found in the 5/6 renal ablation model. Despite severe reduction of functional renal mass and marked compensatory hypertrophy of the remnant kidney, the remnant kidney vasodilates during pregnancy so

that GFR increases. Yet surprisingly,  $P_{GC}$  goes down in this model because pregnancy also has a markedly anti-hypertensive effect (47). Another unusual characteristic of this model is that the gestational renal vasodilation persists until close to term RVR is reached (47). In the rat with early type 1 diabetes, a gestational rise in GFR is seen that is additive to the diabetic hyperfiltration (48). In addition, in a rat model of hyperinsulinemia (without hyperglycemia), the renal hemodynamic response to pregnancy is normal (49). Unfortunately there have been no glomerular micropuncture studies in these animal models.

In summary, there is a very variable pattern of possible glomerular hemodynamic responses to pregnancy, in the presence of underlying renal disease. Of note, we found no situation in any of our studies in which pregnancy leads to increases in  $P_{GC}$ . Thus, we conclude that when pregnancy does result in a long term, damaging effect on residual renal function, this most likely occurs by non-hemodynamic mechanisms.

**Figure 7. Renal survival curves for women with primary glomerular disease, followed over 30 years. The upper lines shows data for women who remained normotensive and experienced one or more pregnancies (solid line) or no pregnancies (dotted line). The lower lines show data for women who became hypertensive with one or more pregnancies (dash line) and those who never became pregnant (dot-dash line). Data derived from reference #53.**



### LONG TERM EFFECTS OF PREGNANCY ON THE KIDNEY WHEN MATERNAL RENAL FUNCTION IS COMPROMISED

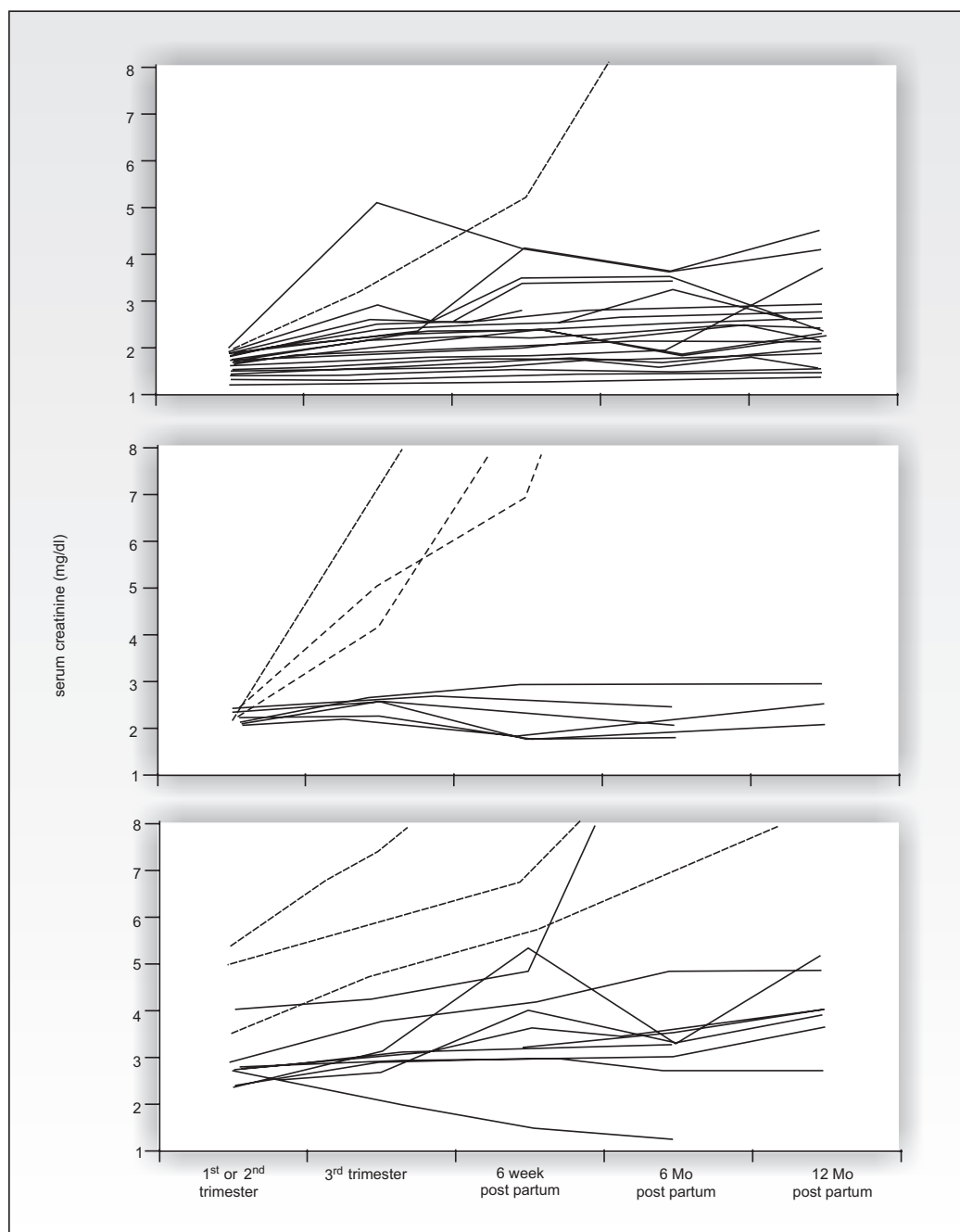
The pre-conception level of renal function is again a significant indicator of the long term prognosis. Normal women with single kidneys removed due to kidney donation do well in the long term. There is a minimal incidence of hypertension and proteinuria in women ~20 years after kidney donation and this is lower than in male kidney donors (50). Although the parity of the female subjects in this study was not reported, it is likely that many underwent one or more pregnancies (50). In another study, all indices of renal function were normal 8 years after kidney donation and after an average of two pregnancies (51). Although after 17 years and an average of 2 pregnancies, Davison reports a slight (~10%) decline in GFR in women who had donated kidneys (33). There is evidence that renal transplant recipients showed no adverse long term effects after two pregnancies (variable intervals after transplant) providing that the graft function was well preserved at conception (52).

There have been several long term studies in women with CRD. Jungers has reported findings from patients up to 30 years from the clinical onset of renal disease due to primary GN. All of these patients had normal renal function at the time of the first conception and one or more pregnancies did not accelerate the disease. This was true for both women who remain normotensive and those who were hypertensive, although both parous and nulliparous hypertensives had a greater rate of progression of CRD (53). (Figure 7). Jones and Hayslett published a study on the effect of pregnancy in patients with primary GN, on „long term” (1 year after pregnancy) maternal renal function, which stratifies women into three groups according to their initial level of renal function (38). Providing serum creatinine is <2 mg/dl in the first or second trimester, most subjects show stable renal function up to 12 months postpartum with only 2% showing

an accelerated rate of decline in function. In women whose serum creatinine is >2 mg/dl, ~33% showed sustained loss of renal function during or immediately after the pregnancy (Figure 8). These findings are in agreement with the observations of Becker and colleagues who point out that pregnancy can accelerate the course of renal failure when renal function is significantly diminished prior to pregnancy (54). Although severe loss of renal function compromises fertility, conception can occur, even in women with end stage renal disease who are on dialysis. In this population, the chances of a live birth are only ~20–50% and there is a risk of severe maternal consequences, particularly, uncontrolled hypertension (35,55).

Women with type I diabetes respond similarly to those with primary renal disease in terms of the impact of pregnancy on long term renal function. When there is minimal renal impairment prior to conception (Scr <1.4mg/dl = 124 mol/L), it is generally considered that pregnancy does not influence the course of diabetic nephropathy. When there is moderate to severe preexisting renal functional impairment, however, pregnancy has a >40% chance of acutely accelerating the rate of progression to end stage disease (41). In a long term followup study (16 years), pregnancy was found to have no adverse renal effects in women with normal renal function prior to conception (56). Although type 2 diabetes is now appearing in the teens and twenties, there have as yet been no studies on the impact of pregnancy on renal function in this population.

In conclusion, there is considerable evidence that in most types of renal disease, pregnancy has no long term adverse effects on the maternal kidney providing that pre-conception renal function is close to normal. There is also clear evidence that pregnancy is damaging to the long term health of the kidney when maternal renal function is already compromised. The likelihood of pregnancy-induced damage is apparently



*Figure 8. Figure to show the predictive effect of the pre-conception serum creatinine on renal function during and after pregnancy, in women with primary renal disease of varying severity. Data derived from reference #38.*

related to the initial level of renal dysfunction more than to the specific disease. The mechanism by which pregnancy accelerates progression in moderate to severe renal disease remains unknown. Multiple pregnancies in rats with one kidney, fed a high protein diet, have no long term effect on  $P_{GC}$  nor do they worsen the structural damage to the kidney (57). Also, long term studies in the spontaneously hypertensive rat show that repetitive pregnancies do not lead to increased  $P_{GC}$  and have no long term deleterious effects on the kidney (44). Thus, there is no evidence from animal studies of a hemodynamic basis for pregnancy associated worsening of renal disease.

## REFERENCES

1. De Swiet M. The physiology of normal pregnancy, in Rubin PC (ed): Handbook of Hypertension: Hypertension in Pregnancy (vol. 10). Elsevier Publishers, 1988, pp 1-9.
2. Lindheimer MD, Katz AI. Normal and abnormal pregnancy, in Arieff AI, DeFronzo R (eds.). Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. Churchill Livingstone, Inc. New York, 1985, pp 1041-1080.
3. Chesley LC. Blood pressure and circulation, in Chesley LC (ed), Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978, pp119-154.
4. Gant NF, Whalley PJ, Everett R, Worley R, Macdonald PC. Control of vascular reactivity in pregnancy. Am J Kid Dis 1987; 9:303-307.



5. Davison JM, Noble MCB. Serial changes in 24-hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:10-17.
6. Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol of the Br Commonwealth* 1974; 81:588-95.
7. Baylis C. Glomerular filtration and volume regulation in gravid animal models, in Lindheimer MD, Davison JM (eds) 2nd Edition of „Baillieres Clinical Obstetrics and Gynecology” Vol 8 (2) Bailliere Tindall London, pp. 235-264, 1994.
8. Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextran and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270:F338-F343.
9. Baylis C. Glomerular ultrafiltration in the pseudopregnant rat. *Am J Physiol* 1982; 243:F300-5.
10. Slangen BFM., Out ICM., Verkeste CM., Smits JFM., Peeters LLH. Hemodynamic changes in pseudopregnancy in chronically instrumented conscious rats. *Am J Physiol* 1997; 272:H695-H700.
11. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1988; 4:2056-2063.
12. Kone BC, Baylis C. Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the kidney. Editorial review. *Am J Physiol* 1997; 272:F561-F578.
13. Conrad KP, Vernier KA. Plasma levels, urinary excretion and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am J Physiol* 257:R847-R853, 1989
14. Conrad KP, Joffe GM, Kruszyna H, et al. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J* 7:566-571, 1993
15. Deng A, Engels K, Baylis C. Increased nitric oxide production plays a critical role in the maternal blood pressure and glomerular hemodynamic adaptations to pregnancy in the rat. *Kidney Int* 1996; 50:1132-1138.
16. Kopp L, Paradiz G, Tucci JR. Urinary excretion of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate and cyclic 3',5'-guanosine monophosphate during and after pregnancy. *J Clinical Endo Metab* 1977; 44:590-4, 1977.
17. López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, et al. Cyclic guanosine 3', 5' monophosphate concentrations in pre-eclampsia: effects of hydralazine. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:33-3.
18. Gregoire I., El Esper N, Gondry J, et al. Plasma atrial natriuretic factor and urinary excretion of a ouabain displacing factor and dopamine in normotensive pregnant women before and after delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:71–76.
19. Baylis C, Beinder E, Suto T, August P. Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclampsia pregnancy. *Seminars in Nephrology* 1998; 18:208-230.
20. Baylis C, Vallance P. Editorial Review: Measurement of Nitrite and Nitrate (NO<sub>x</sub>) Levels in Plasma and Urine; what does this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide Current Opinion in Nephrol. Hypert. Ed. Brenner B. 7:1-4, 1998.
21. Conrad KP, Kerchner LJ, Mosher MD: Plasma and 24-h NOx and cGMP during normal pregnancy and preeclampsia in women on a reduced NOx diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999; 277:F48-F57.
22. Santmyre BR, Baylis C. Isoform specific changes in kidney NOS activity during rat pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:346.
23. Alexander BT, Miller T, Kassab S, Novak J, Reckelhoff JF, Kruckeberg WC, Granger JP. Differential expression of renal nitric oxide synthase isoforms during pregnancy in rats. *Hypertension* 1999; 33:435-39.
24. Danielson LA, Conrad KP. Acute blockade of nitric oxide synthase inhibits renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *J Clin Invest* 1995; 96:482-490.
25. Baylis C, Engels K. Adverse interactions between pregnancy and a new model of systemic hypertension produced by chronic blockade of endothelial derived relaxing factor (EDRF) in the rat. *Clin Exp Hypert* 1992; B11:117-129.
26. Santmyre BR, Baylis C. The Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor Aminoguanidine Inhibits the Pregnancy Induced Renal Vasodilation and Increase in Kidney NOS Activity in the Rat. *JASN* 1999; 10: 386A.
27. Singh R, Pervin S, Rogers NE, Ignarro LJ, Chaudhurri G. Evidence for the presence of an unusual nitric oxide- and citrulline-producing enzyme in rat kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232:672-677.
28. Neugarten J, Ding Q, Friedman A, Lei J, Silbiger S. Sex hormones and renal nitric oxide synthases. *J Am Soc Nephrol* 8: 1240-1246, 1997.
29. Garland HO, Atherton JC, Baylis C, Morgan MRA, Milne CM. Hormone profiles for progesterone, oestradiol, prolactin, plasma renin activity, aldosterone and corticosterone during pregnancy and pseudopregnancy in two strains of rats: Correlation with renal studies. *J Endocrinology* 1987; 113:435-444.
30. Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest* 1999; 103: 525-533.
31. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249:F324-F337.
32. Baylis C, Rennke HG: Renal hemodynamics and glomerular morphology in repetitively pregnant aging rats. *Kidney Int* 1985; 28:140-5.
33. Davison JM. The effect of pregnancy on long-term renal function in women with chronic renal disease and single kidneys. *Clin Exp Hypert* 1989; B8:226.
34. Brown WW, Davis BB, Spray LA et al. Aging and the kidney. *Arch Int Med* 1986; 146:1790-1796.
35. Davison J, Baylis C. „Renal disease” In: „Medical disorders in obstetric practice”. 4<sup>th</sup> Edition. Ed. M. de Swiet. Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford In press 2002.
36. Katz AI, Davison JM, Hayslett JP et al.: Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 1980; 18:192-206.
37. Davison JM. The effect of pregnancy on kidney function in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1985; 27:74-79.
38. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996; 335:226-232.
39. Cunningham FG, Cox FG, Harstad TW, et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gyn* 1990; 163:453-459.
40. Reece EA, Coustan DR & Hayslett JP. Diabetic nephropathy. Pregnancy performance and fetal maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 159: 56–66.
41. Purdey LP, Hantsch CE, Molitch ME, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Hou SH. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate to severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996; 19:1067-1074.
42. Baylis C. Gentamicin-induced glomerulotoxicity in the pregnant rat. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:108-113.
43. Lindheimer MD, Katz AI, Koeppe BM, et al. Kidney function and sodium handling in the pregnant spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1983; 5:498-506.
44. Baylis C. Immediate and long term effects of pregnancy on glomerular function in the SHR. *Am J Physiol* 1989; 257:F1140-45.

45. Baylis C, Deng A, Couser WG. Glomerular hemodynamic effects of late pregnancy in rats with membranous glomerulonephritis produced by the anti Fx1A antibody. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1197-1201.
46. Baylis C, Reese K, Wilson CB. Glomerular effects of pregnancy in a model of glomerulonephritis in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:452-460.
47. Deng A, Baylis C. Glomerular hemodynamic responses to pregnancy in the rat with severe reduction of renal mass. *Kidney Int* 1995; 48:39-44.
48. Omer S, Shan J, Varma DR, Mulay S. Augmentation of diabetes-associated renal hyperfiltration and nitric oxide production by pregnancy in rats. *J Endocrinol* 1999;161:15-23.
49. Podjarny E, Bernheim J, Katz B, et al. Chronic exogenous hyperinsulinemia in pregnancy: a rat model of pregnancy-induced hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:9-13.
50. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984; 25:930-936.
51. Buszta C, Steinmuller DL, Novick AC, et al: Pregnancy after donor nephrectomy. *Transplantation* 1985; 40: 651-654.
52. Ehrich JH, Loirat C, Davison JM, et al. repeated successful pregnancies after kidney transplantation in 102 women (Report by the EDTA registry). *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1314-1317.
53. Jungers P, Houillier P, Forget D, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995; 346:1122-1124.
54. Becker GJ, Fairley KF, Whitworth JA. Pregnancy exacerbates glomerular disease. *Am J Kidney* 1985; 6:266-272.
55. Hou S. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:60-3.
56. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, Parving HH. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45:36-41.
57. Baylis C, Wilson CB. Sex and the single kidney. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:290-298.

# A hypertonia és az antihypertensív kezelés kapcsolata a daganatos megbetegedésekkel

## *The relationship of hypertension and antihypertensive treatment with cancer*

Kiss István<sup>1</sup> és Telekes András<sup>2</sup>

Főv. Önk. Szent Imre Kórház Rendelőintézet, I.sz. Belgyógyászati Osztály, Hypertonia-Nephrologia Részleg és EuroCare Nephrologiai Hálózat 1. sz. Dialízisközpont<sup>1</sup>,  
Országos Onkológiai Intézet, III.sz. Belgyógyászati Ambulancia<sup>2</sup>

**Levelezési cím:**

Kiss István

Főv. Önk. Szent Imre Kórház Rendelőintézet, I. sz. Belgyógyászati Osztály, Hypertonia-Nephrologia Részleg  
1114 Budapest, Tétényi út 12-16.

---

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szerzők áttekintik a hypertonia betegség és a daganatos megbetegedések kapcsolatát és epidemiológiai jellemzőit. Az irodalmi adatok alapján állást foglalnak, és úgy vélik, hogy a hypertoniabetegség általában nem okoz daganatos megbetegedést, illetve nem jelent nagyobb kockázatot a tumorkialakulás vonatkozásában. Ugyanakkor számos ismert hormontermelő daganat okozhat hypertóniát. A napjainkban alkalmazott antihypertensív gyógyszerekről bizonyított a cardiovascularis morbiditást és mortalitást csökkentő hatás. Nem bizonyított viszont egyértelműen a daganatkeltő hatásuk, csak a diureticumokkal, illetve reserpinnel és a béta-blokkolókkal kapcsolatban merült fel, elsősorban a vesedaganat-kialakulás rizikóját növelő hatás. Ezért célzott és prospektív vizsgálatok szükségesek a kérdés tisztázásához, addig is folyamatosan vizsgálni és elemezni kell a rendelkezésre álló adatokat.

**Kulcsszavak:** hypertonia, daganatos megbetegedés, antihypertensív gyógyszerek

**SUMMARY** Authors review the relationship and epidemiology of hypertension and cancer. Based on the literature they concluded that there is no evidence beyond any doubt which proves that hypertension imposes high risk of cancer development upon the patients. On the other hand certain endocrine tumors can induce hypertension. Regarding the treatment of hypertension diuretics, reserpine, and beta blockers might indeed slightly enhance the risk of development of kidney cancer. The treatment of hypertension reduces the mortality of patients very significantly. Consequently the slight possible increase in cancer development could not in any way diminish the beneficial effect of treating high blood pressure. Today there is no data to support the alteration of the treatment of hypertension because of the fear of its interrelation with cancer development.

**Key-words:** hypertension, cancer, antihypertensive drugs

---

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (1):21–31.

---

**BEVEZETÉS** Ma már az egész világon a hypertonia népbetegséggé vált és az egyik legjelentősebb cardiovascularis rizikófaktoroként alapvetően befolyásolja a myocardialis infarctus és a stroke okozta morbiditást és mortalitást.

A megfelelő minőségű és dózisú antihypertensív terápia csökkenti a cerebrális és cardialis fatális és nem fatális történéseket. Számos vizsgálatban azonban nem sikerült igazolni a teljes-mortalitás csökkenését, sőt esetenként nőtt a nem vascularis betegség, például a daganatos megbetegedés okozta mortalitás aránya, a kezelt hypertóniás betegekben.

Azon elképzelés, mely szerint kapcsolat lehet a hypertoniabetegség és a daganatos betegségek előfordulása között, jelen-

---

\* A cikkben szereplő rövidítéseket lásd a közlemény végén!

leg is ellentmondásos (1). *De Waard és mtsai* közölték először 1960-ban, hogy a mellrák előfordulása és a hipertonia között kapcsolat lehet (2). Ezt követően három retrospektív vizsgálat vélte igazolni – az akkori első választást jelentő antihypertensív gyógyszer – a reserpin alkalmazása és a mellrák közötti kapcsolatot (3-5). Ennek ellenére sokáig nem foglalkoztak ezzel a kérdéssel, mígnem *Dyer és mtsai* 14 éves követéses vizsgálattal igazolták az összefüggést az életkorra, koleszterinre és a dohányzásra illesztett systolés és diastolés vérnyomás-emelkedés, illetve a tüdő, colon daganatos megbetegedése okozta halálozás között (6). Nem tudták azonban igazolni az antihypertensív gyógyszerek daganatkeltő hatását, úgy tűnt, hogy a daganat okozta mortalitás a hypertoniabetegséggel függött össze fehér férfiakban.

A Western Electric Health Study eredményei alapján is az igazolódott, hogy a 17 éves követés során összefüggés volt kimutatható a hipertonia és a daganatos megbetegedés között, mely összefüggést számos más vizsgálat is megerősített (7).

Komplex összefüggés feltételezhető a hipertonia és a daganatos megbetegedés kapcsolatában, nemcsak a daganat helye, a nem, az életkor és a hipertonia fennállása vonatkozásában, hanem a dohányzás, obesitas, diabetes mellitus és az alkoholfogyasztás, illetve a diéta egymásra hatásában is. Nem meglepő, hogy a daganat előfordulása és a megelőzően fennálló hipertonia vonatkozásában leggyakoribb daganat előfordulási hely a vese (8-10), majd ezt követően a vastagbél (6, 11), tüdő (6, 12) és az endometrium (13, 14) következik. A hipertonia fennállásának ideje is növelte a daganat előfordulásának rizikóját, sőt egyes szerzők szerint az újonnan diagnosztizált enyhe és közepes súlyos hypertoniásokban kifejezetten nagyobb a daganatos megbetegedés rizikója (15).

A *Honolulu Heart Program* adatai és a *Glasgow Blood Pressure Clinic* adatbázis feldolgozása azonban nem igazolta a hipertonia és a daganatrizikó, illetve daganat okozta mortalitás növekedése közötti kapcsolatot, de felvetették a vesecarcinoma előfordulásának nagyobb rizikóját (16, 17). Ezt erősítette meg egy ezekről független vizsgálat, amelyben 192 vesedaganatos beteg adatait elemezték. A vesedaganatos betegek között hypertensio 43%-ban fordult elő, míg ez az arány a helyi lakosságban 20% volt (18). Egy másik vizsgálatban 238 vesetumoros beteget hasonlítottak össze 616 kontrollal, diureticum, illetve egyéb antihypertensív terápia szempontjából. A vizsgálat azt igazolta, hogy a gyógyszerek nem, de mind az emelkedett diastolés, illetve systolés vérnyomás fokozta a vesecarcinoma kialakulásának kockázatát (19).

Azt is kimutatták, hogy a hipertonia a vesemende-, illetve ureterdaganat kockázatát növeli (20). Ezzel szemben egymillió amerikai hét éves követése során nem igazolódott a vesecarcinoma rizikójának növekedése hypertoniásokban (16).

Több vizsgálat igazolta, hogy az obesitas növeli a vesecarcinoma kialakulásának valószínűségét (21-23). Ennek mechanizmusa sokáig nem volt tisztázott. Nemrégiben közölték azonban, hogy az obes betegekben fokozott a lipidperoxidáció. Mivel kísérleti állatokban a proximalis vesetubulusokban történő fokozott lipidperoxidáció fontos eleme bizonyos kemikáliák indukálta carcinogeneticus folyamatoknak, így a fokozott lipidperoxidáció, legalábbis részben, magyarázhatja, hogy obesitas esetén miért fokozódik a veserák incidenciája (24). Mivel a lipidperoxidáció ugyancsak fokozott

hypertoniában, így ez az elmélet adott esetben magyarázhatja a vesecarcinoma és hipertonia összefüggését is, különösen, ha obes hypertoniásról van szó.

Felvethető volt, hogy a vérnyomáscsökkentő szerek is növelik a daganatos megbetegedés rizikóját, például a veserákét. Az egyik legnagyobb összefoglaló alapján azonban kiderült, hogy az elsősorban igazolni vélt diureticum és vesecarcinoma közötti kapcsolat legalább is kérdéses. A rauwolfiaszármazékok kismértékben, az atenolol és ACE-gátló úgy tűnt növeli a daganat kialakulásának rizikóját, míg a kalciumantagonista csökkentette azt. A kalciumantagonisták korábbi metaanalízisekben felvetett carcinogeneticus hatását a későbbi nagy vizsgálatok nem igazolták, ezzel szemben az eredeti vizsgálat hibás felvetésének és következtetéseknek okait sikerült tisztázni.

45 000, 80%-ban dohányzó vagy a dohányzásról leszokott koreai férfinál 5 éves követéses vizsgálattal igazolódott, hogy a tüdőrák halálozási aránya 0,2% volt (25). A hypertoniabetegség 30%-kal növelte a tüdőrák mortalitását. A dohányzásra vonatkoztatott számítások alapján a hypertoniabetegség elsősorban az aktív dohányosokban emelte a rizikót (RR: 1,4).

Ugyanilyen összefüggést prospektív vizsgálatban nem sikerült igazolni. Úgy tűnik, hogy az eredményeket a megfigyelési időszak hossza is befolyásolja (12). 5 éves követés során inverz kapcsolat volt a vérnyomás és a daganatos megbetegedés között, míg 13 éves megfigyelés során szignifikáns pozitív összefüggés volt a systolés vérnyomás és a daganatmortalitás között, elsősorban az aktív dohányosok között (25). Nem jelentéktelen annak az eredménynek a népegészségügyi vonatkozása sem, amely szerint a dohányzás és a hypertoniabetegség interakciója befolyásolja a tüdőrák mortalitását.

Nagyon keveset tudunk a hipertonia és a daganatos megbetegedés patofiziológiai hátteréről. Az egyik lehetséges összefüggés a genetikai változás lehet (26). Diastolés hypertoniás betegek lymphocytáinak vizsgálatakor kiderült, hogy nagyobb gyakoriságú a kromoszómaaberráció a normotoniásokhoz képest (27). Patkánykísérletben az is megállapítható volt, hogy a hypertoniás állatok kémiai carcinogenekre érzékenyebbek, mint a normotoniások (28).

Hypertoniában és egyéb cardiovascularis megbetegedésekben az érfali simaizomsejtek növekedésének szabályozása zavarttá válik. Az apoptosis során a sejtek kalciumfelvétele és a sejtplazma ionizált kalciumkoncentrációja megnő. Mindezek alapján a kalciumantagonista gyógyszerek a programozott sejthalál folyamatának késleltetői lehetnek (29-35). Mivel az apoptosis hibás működése, késleltetése vagy éppen elmaradása daganatképződéshez vezethet (immortális sejt képződés), így a kalciumantagonisták teoretikusan fokozhatják a daganat incidenciát.

Más vonatkozásban a vérnyomás fokozásával, illetve kinináz inhibitorral növelni lehet a daganatellenes terápia hatékonyságát. Egy vizsgálat szerint egerekbe humán xenograft coloncarcinoma-sejteket ültettek be, majd az állatokat több csoportra osztották. Az egyik csoport radioimmunoterápiában (RIT) részesült ( $^{131}\text{I}$ -izotóppal jelzett A7 Mab), a másik csoport a RIT előtt angiotenzin-II, illetve enalaprilkezelést kapott. A feltételezés szerint az angiotenzin-II növeli a vérnyomást és így a tumor perfúzióját, míg a kinindegradáció gátlása az enalapril maleáttal fokozza a monoklonális antitest eloszlását a tumoron belül. Az angiotenzin-II – enalapril előkezelés



után valóban fokozta a RIT hatékonyságát, hozzávetőleg háromszorosára növelte azt (36). Az angiotenzin-I-konvertáló enzimnek (ACE) két aktív homológ terminálja van (C és N terminál). A tetrapeptid N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-prolin (AcSDKP) az ACE N terminálján hidrolizálódik. Mivel az AcSDKP reversibilisen gátolja a pluripotens hemopoetikus őssejtek, illetve a normál progenitor sejtek belépését az S-fázisba, így az N-terminál szelektív ACE-gátlók specifikusan képesek kontrollálni az AcSDKP metabolizmust, és ezáltal megvédik a hemopoetikus sejteket a daganatkemoterápia mellékhatásaitól (37).

Elképzelhető a kapcsolat az olyan vasoactiv anyagok és hormonok hatása között, amelyek a malignus sejtek növekedését és disszeminációját elősegítik, és presszor hatásúak. Ilyenek például az angiotenzin-II, a catecholaminok, a vazopresszin, az inzulin, a mineralokortikoidok és a glukokortikoidok. Az ugyancsak presszor hatású adrenokortikotrop hormont a tüdő-, a hasnyálmirigy-, a pajzsmirigy-, a petefészekrák és a neuroblastoma is termelheti.

Ebből az is következhet, hogy valószínűbb az összefüggés a különböző daganatos megbetegedések és az azok által okozott hypertoniabetegség között, mintsem fordítva (15). Amikor a két betegség közötti összefüggéseket vizsgáljuk, minden esetben mindkét irányú vizsgálatot el kell végezzük. Figyelembe kell vegyünk az összefüggések vizsgálatakor számos speciális és gyakran nem mért körülményt is, mint például a táplálkozást, a diétát és a testsúlyt. A túlzott zsírfogyasztás és kevés rostos étel fogyasztása, illetve az obesitas nemcsak a hypertoniabetegség súlyosságát növelheti, illetve a magas vérnyomást tarthatja fent, de bizonyos típusú daganatokat is okozhat (26).

A polikauzális epidémiát elsősorban az életmóddal kapcsolatos kockázati tényezők határozzák meg (pl. dohányzás, alkohol, egészségtelen táplálkozás-elhízás), amelyek egyébként fokozzák a daganatos megbetegedések okozta halálozás rizikóját (38).

Kétségtelen, hogy számos vizsgálat vetette fel azt is, hogy az antihypertensiv gyógyszerek alkalmazásakor nagyobb a daganatos betegség kialakulásának rizikója, de az is tény, hogy a vérnyomás normalizálása jelentősen csökkenti a cardiovascularis halálozást és a teljes mortalitást. A vérnyomás csökkentése ezért mind a cardiovascularis, mind az egyéb betegségek halálozási kockázatát inkább mérsékli.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a daganatindukció kockázata miatt az antihypertensiv terápia gyakorlatán nem szükséges változtatni (39). Ennek oka részint az, hogy az adatok nagyon ellentmondásosak a tényleges daganatkeltő kockázat tekintetében, részint az, hogy a hypertonia csökkentése nagyobb mértékben csökkenti a mortalitást, mint azt az esetleges daganatindukció – ha az egyáltalán létezik – növeli azt.

Ennek alátámasztásául a következőkben összefoglaljuk a rendelkezésre álló adatokat az egyes antihypertensiv gyógyszer-csoportokról.

**DIURETICUMOK** A legrégebben alkalmazott antihypertensiv gyógyszerek a diureticumok, nem lehetnek kivételek a daganatos betegséget okozó hatás vizsgálatakor. Az elmúlt 15

évben elvégzett vizsgálatok és analízisek összefoglaló adatait az 1. táblázat mutatja. Már az egyik legelső vizsgálat pozitív eredményt mutatott: összefüggést találtak a diureticum alkalmazása és a daganatos megbetegedés rizikója között, de érdekes módon csak nőkben (23). Ezt az eredményt egy másik, populációs vizsgálat, megerősítette (40). Hasonló eredményt mutatott a vesecarcinoma és a thiazid diureticum alkalmazása közötti összefüggés vizsgálata, amikor is nemcsak életkorra és nemre, hanem a dohányzásra, testtömegindexre, hypertoniára és a veseinféktóra illesztett összehasonlítást is végeztek (41). Ezt más vizsgálatok is megerősítették és az is kiderült, hogy a vesecarcinoma rizikója a diureticum használatának időtartamával is növekszik (42).

Mindezekkel szemben számos vizsgálatban azt találták, hogy a diureticum alkalmazása nem okoz daganatos megbetegedést, különösen akkor nem, ha az összehasonlításokban a hypertoniabetegséget is figyelembe vették (43, 44).

Az eddigi legnagyobb metaanalízis mindezen vizsgálatok elemzése alapján megalapozta azt a feltételezést, hogy nőkben a diureticumok alkalmazása mintegy kétszeres rizikót jelent a vesecarcinoma kialakulásában (45).

Természetesen számos kérdés is felmerül ezzel kapcsolatban, hiszen nem tudjuk a thiazid diureticumok és a kacsdiureticumok közötti daganatkeltő rizikó különbségének magyarázatát (23, 40–42). A vizsgálatok nem közlik a kísérő gyógyszerek alkalmazását sem, így a vesecarcinomát okozó nemszteroid gyulladáscsökkentők párhuzamos alkalmazásának mértéke sem ismert (40, 41). Hasonlóképpen nem ismert a thiazidok dózisával kapcsolatos összefüggés: mind a lineáris, mind a fordított összefüggést mutató eredmények napvilágot láttak (46). Végezetül mindig figyelembe kell vegyünk, hogy a szakirodalom annyiban tér el az „életlől”, hogy itt a neutrális és a negatív eredmények kevésbé érdekesek, tehát nem tudjuk azt, hogy összesen hány vizsgálatot végeztek el, ezért a közölt pozitív eredmények nem ítéletalkalmasak meg egyértelműen. A SHEP vizsgálatban meggyőzően igazolódott, hogy a diureticummal kezelt betegekben a daganatelőfordulás hasonló azokhoz, akik nem részesültek diureticus terápiában (47).

Számos patofiziológiai elképzelés alakult ki a diureticumok okozta vesecarcinomára vonatkozóan. Kézenfekvőnek tűnt a tartós kémiai ingerlés daganat indukáló hatása, mivel a diureticumok a vesetubulus sejteinek határoló felületén, ahol a vesecarcinoma kialakul. Ez azonban nem igazolódott, annak ellenére sem, hogy kiderült a hydrochlorothiazid imidgyűrűje mutagén nitrozoszarmazékká alakul a szájban (48, 49). Állatkísérletes adatok szerint viszont egyértelmű, hogy a diureticus kezelés nephropathiát, veseadenomát okoz, a distalis gyűjtőcsatornák tubulussejtjeinek degenerációját és sejthalálát előidézve. A diureticum okozta rosszindulatú folyamatot állatkísérletekben ki lehetett mutatni (50, 51).

A nők fokozott vesecarcinoma rizikójának hátterében feltételezték az emelkedett ösztrogénszintet, amit számos vizsgálat megerősített, bár néhány ennek ellenkezőjét mutatta (22, 23, 40, 41, 52, 53). Nőkben gyakoribb a lábszároedema, mely miatt gyakoribb a diureticum alkalmazása is, másrészt úgy tűnik, hogy állatkísérletben az ösztrogén fokozza a diureticumok hatását (54, 55).

A feltételezett összefüggések ellenére is kicsi a valószínűsége annak, hogy a diureticumok nőkben ténylegesen carcino-



gen hatásúak lennének. Igazi választ talán a jelenleg folyamatban lévő vizsgálatok részanalíziseiből kaphatunk, amelyekben jelentős számú betegben alkalmaztak hosszabb időn keresztül diureticumokat. Ilyen például *ASCOT és az ALLHAT vizsgálat* (56, 57). Az ALLHAT vizsgálat eredményei szerint a diureticus kezelés mellett előforduló daganatos megbetegedés és halálozás nem különbözött szignifikánsan a kalcium-antagonistával vagy ACE-gátlóval kezelt csoporthoz képest (58). Az is kétségtelen tény, hogy ma lényegesen többre értékeljük a diureticumok mortalitást és morbiditást csökkentő hatását, mintsem feltételezett, de nem bizonyított daganatkeltő hatásukat (59, 60).

**KALCIUMANTAGONISTÁK** A kalciumantagonistákat az angina és a hypertoniabetegség kezelésére használjuk. Nagy adagban a cytostaticus szerek antitumor aktivitásának növelé-

sére is alkalmasak (65-72). Állatkísérletes adatok alapján a kalciumantagonisták csökkentik a cytostaticus kezeléssel szembeni rezisztenciát a p170 glikoprotein „pumpa” funkciójának gátlása révén (73). A sejtnövekedésben az intracellularis kalciumszint emelkedése játszik fontos szerepet, amelyet a kalciumantagonisták csökkenteni képesek. Ezzel mellrák-sokban csökkentik a kalciumdependens tumorsejtek proliferációját, ahogy azt amlodipin, diltiazem és verapamil esetében is kimutatták (74).

Az *INTACT* vizsgálatban (348 beteg) a nifedipinnel kezelt csoportban 3 beteg, a placebo-csoportban senki nem halt meg daganatos betegségben (75). E vizsgálaton kívül csak néhány megfigyeléses vizsgálat eredménye alapján lehetett feltételezni azt, hogy a kalciumantagonisták fokozzák a malignus elváltozások kialakulásának rizikóját (76-78). Az egyikben 750 idősebb beteget követtek négy évig és a rövid hatású, első generá-

1. táblázat. A vesecarcinoma rizikójának és a tiazid diureticum (hydrochlorothiazid) terápiának az összefüggése, placeboval, más antihypertensív terápiával vagy a kezeletlen állapottal összehasonlítva

	Év	Eset/kontroll	Vizsgálattípus	Esélyhányados (OD) és (95% CI)
Yu MC, et al (23)	1986	158/158		Ffi: 1,0 (0,36-2,81) Nő: 4,5
McCredie M, et al (22)	1992	489/523		Ffi: 1,82 (1,18-2,80) Nő: 1,44 (0,97-2,14)
Mellemgaard A, et al (61)	1992	192/133	Kohorsz	Ffi: 2,21 (1,92-2,53) Nő: 2,46 (2,13-2,83)
Finkle WD, et al (52)	1993	191/191		Nő: 3,14 (2,02-4,89)
Kreiger N, et al. (40)	1993	518/1381		Ffi: 1,98 (1,16-3,37) Nő: 2,46
Hiatt RA, et al (41)	1994	257/257		Nő: 4,0 (1,5-10,8)
Mellemgaard A, et al (62)	1994	368/396		Ffi: 1,35 (0,81-2,25) Nő: 1,47 (0,9-2,40)
Weinmann S, et al (42)	1994	206/292		Ffi: 2,2 (1,2-3,9) Nő: 1,8 (1,01-3,2)
Chow WH, et al (43)	1995	691/691		1,4 (0,8-2,2)
McLaughlin JK, et al (44)	1995	1732/2309	15 éves követés	1,4 (1,2-1,7)
Heath jr. CW, et al (63)	1997	998/904	Kohorsz	Ffi: 0,8 (0,4-1,3) Nő: 2,5 (1,5-4,3)
Prineas RJ, et al (64)	1997	35192	Postmenopausa, kohorsz	Nő: 2,06 (1,23-3,45)
Grossman E, et al (45)	1999	101/95	Metaanalízis (eset/kontroll és kohorsz)	Ffi: 1,69 (1,34-2,13) Nő: 2,01 (1,56-2,67)
Grossman E, et al (65)	2001	2887/8068 802/1226229	Metaanalízis Metaanalízis, életkorra adj.	1,54 (1,41-1,68) Ffi : 1,29 (0,42-3,97) Nő: 2,43 (2,13-2,87)

ciós kalciumantagonistákkal történő kezelés mellett a béta-blokkolókkal összehasonlítva növekedett a malignitás kialakulásának rizikója (76). A 71 éves vagy idősebb betegek vizsgálatakor pedig (5052 beteg) a kalciumantagonista gyógyszert nem kapókkal történő összehasonlításakor találtak azt, hogy a kalciumantagonista terápia mellett szignifikánsan növekedett a malignitás rizikója (77). A vizsgálatban elsősorban az uterus carcinoma, az adnexumok, valamint a nyirokcsomók és a haemopoeticus szervek malignitási rizikóját növelte a kalciumantagonista kezelés. A vizsgálat eredménye és értékelése komoly vitát váltott ki, mivel a betegek besorolása nem volt identikus: nevezetesen a kalciumantagonistát nem szedők között jóval kevesebb volt a coronariabeteg (illetve a dohányos), mint a kezelt csoportban. Így a magasabb daganatképződési arányt a kalciumantagonistát szedők között sokan a magasabb dohányzási aránynak tulajdonították, illetve az eredményt kétségesnek tartották és tartják a mai napig (79-86).

3198 idős nőbeteg vizsgálatakor azt találták, hogy a mellrák kialakulásának kockázatát növelte a kalciumantagonista terápia, akkor is ha más antihypertensiv gyógyszert szedő csoportokkal hasonlították össze (78). Az apoptosis suppressiója csökkenti a daganatincidenciát, az ezzel kapcsolatos vizsgálat során a kalciumantagonista növelte, a szelénterápia pedig csökkentette a daganatincidenciát, az apoptosissra gyakorolt ellentétes hatásuk révén (87). Ugyanakkor egy másik, összefoglaló közlemény a kalciumantagonisták carcinogen potenciálját vizsgálva, az áttekintett irodalmi adatok alapján a kalciumantagonisták apoptosissra gyakorolt hatását nem tudta igazolni (88).

Ezzel együtt számos más vizsgálat is úgy találta, hogy a kalciumantagonista terápia és a malignus elváltozások kialakulása között nincs kapcsolat (89-109). Két nagy eset-kontroll vizsgálat összevont eredménye alapján (9301 eset és 7761 kontroll) állítható, hogy nincs összefüggés az előforduló malignus elváltozások rizikója és a kalciumantagonista terápia között (89, 91). Az MDPIT (1996) vizsgálatban nem igazolódott összefüggés a diltiazem esetében (1234 beteg-diltiazem, 1232 beteg-placebo) a daganatos betegségek előfordulásával (101). Az 1998-ig megjelent 9 vizsgálat metaanalízise 13 285 beteg kalciumantagonista kezelését hasonlította össze 19 625 olyan beteggel, akik más antihypertensiv terápiában részesültek. Nem volt különbség a két csoportban a malignus elváltozások kialakulásának rizikójában (111). Hasonlóképpen, az életkorra és nemre illesztett dán vizsgálat sem talált összefüggést a kalciumantagonista kezelés malignitást okozó kockázatát illetően (105). További két nagy eset-kontroll vizsgálat is alátámasztotta, hogy nincs összefüggés a tartós kalciumantagonista terápia és a mellrák, illetve a prostata-daganat kialakulása között (103, 104).

A korábbi vizsgálatokat is magába foglaló öt, hét, illetve nyolc vizsgálatot elemző metaanalízisek egyértelműen azt bizonyították, hogy a kalciumantagonista terápiában részesülők és nem részesülők csoportja között nincs különbség a malignus betegségek kialakulásának rizikójában.

A nagyon jelentős nemzetközi randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményeit a malignitás rizikója szempontjából elemezve kimutatható volt, hogy a STOP-2 vizsgálatban (isradipin, felodipin), a DAVIT II vizsgálatban (verapamil) és a Syst-Eur vizsgálatban (nitrendipin) nincs összefüggés a

kalciumantagonista terápia és a malignitás rizikója között (90, 98, 109).

Mindezek alapján megállapítható, hogy szerfelett valószínűtlennek tűnik a kalciumantagonisták daganatkeltő hatása és ezt az állítást a folyamatban lévő randomizált prospektív klinikai vizsgálatok részeredményei feltételezhetően tovább erősítik.

**ACE-GÁTLÓK** Az ACE-gátló gyógyszerek daganatkeltő hatásáról egy nagy vizsgálat részeredményeként jelent meg közlemény. A bal kamrai dysfunctiót vizsgáló prospektív tanulmányban (SOLVD) az enalaprilkezelés során minimálisan nagyobb volt a malignus tumorok előfordulása, a placebóval kezelt csoporthoz képest (114). Hasonló megfigyelést találtak az AIPRI vizsgálatban is, benazepril vonatkozásában (115). Számos esettanulmányban is közöltek lehetséges kapcsolatot az ACE-gátló kezelés és a daganat előfordulás között, például a mycosis fungoides esetében (captopril, enalapril), a Kaposi-sarcoma esetében (captopril) és a tüdőrák esetében (enalapril) (116-121).

Mindezzel szemben az igen nagy, prospektív nemzetközi vizsgálatok eredménye alapján nem igazolódott az összefüggés az ACE-gátló kezelés és a gyakoribb daganatelőfordulás között (3. táblázat). A HOPE vizsgálatban azonos volt a nem cardiovasculis halálokok száma mind a ramipril, mind pedig a placebó csoportban (122). Ezt más vizsgálatok is megerősítették, mint például a DHCCP és a STOP-2 vizsgálat eredménye is (76, 90, 102, 103). Az ACE-gátlók daganatkeltő hatását megkérdőjelezi azon eredmények is, amelyek szerint az ACE-gátlók csökkentették a malignus daganatelőfordulás számát, a béta-blokkolókkal, illetve más antihypertensiv szerekkel összehasonlítva (91, 123). Dán populációs vizsgálat alapján béta-blokkolókkal vagy kalciumantagonistákkal összehasonlítva nem volt különbség a daganatos megbetegedés incidenciájában (124). Ugyanezen vizsgálat nem erősítette meg az ACE-gátlók daganatos betegségek rizikóját csökkentő hatását. Nem volt kimutatható összefüggés az ACE-gátlók és a kalciumantagonisták vizsgálatok a mellrák rizikójának növelésére vonatkozóan sem (103).

Összefoglalóan úgy tűnik, az ACE-gátlók neutrálisak a daganat kialakulásának rizikójára vonatkozóan hypertoniabetegségben. A daganatrizikót csökkentő ACE-gátló hatás lehetséges mechanizmusait pedig állatkísérletes adatok erősítették meg, melyek alapján a captopril gátolja az experimentális tumorsejtek angiogenesisét és növekedését, az emlő ductalis daganatsejtjeinek mitózisát (125-127). A captopril fokozza a cytotoxin  $H_2O_2$  termelődést, amely tumorsejtproliferáció-gátló (128). Számos kísérletes adat bizonyítja azt is, hogy a renin-angiotenzin rendszer gátlása összefüggésben lehet az angiogenesis csökkentésével, elsősorban hypertoniában (129). Ez pedig ugyancsak az ACE-gátlók „daganatprotektív” hatásának lehetőségét támasztja alá.

**BÉTA-BLOKKOLÓK.** A béta-blokkolók az egyik legrégebben alkalmazott antihypertensiv gyógyszer-csoport, mégis az 1990-es évekig nem merült fel velük kapcsolatban a daganatos megbetegedések kockázatát növelő hatás. Az 1990-es évek elején egy populációs eset-kontroll vizsgálat eredménye megváltoztatta ezt a képet. Az adatok alapján a vesecarcinoma

2. táblázat. A kalciumantagonista-terápia összefüggése a daganatos betegség rizikójával a placebóval, más antihypertensív terápiával, vagy a kezeletlen állapottal összehasonlítva

	Év	Eset/kontroll	Hatóanyag	Vizsgálat típusa	Esélyhányados (OD) és (95% CI)
CA hatás pozitív					
Hardell L, et al (111)	1996		verapamil		22,0 (2,4-480)
Pahor M, et al (76)	1996	451/4601	nifedipin, verapamil, diltiazem	Prosp. kohorsz	1,72 (1,27-2,34)
Pahor M, et al (77)	1996	750/	nifedipin, verapamil, diltiazem	Prospektív	2,02 (1,16-3,54)
Fitzpatrick AL, et al (78)	1997	3198/	összes, vegyes	Obszervációs	2,57 (1,47-4,49)
Rosenberg L, et al (89)	1998	9513/6492	nifedipin, diltiazem, verapamil	Eset-kontroll RCT	1,1 (0,9-1,3) 1,8 (1,1-2,7)
CA hatás negatív					
Jick H, et al (91)	1997	446/1750	nifedipin, amlodipin, verapamil, diltiazem	Kohorsz	1,27 (0,98-1,63)
Olsen JH, et al (100)	1997	17911/	összes, vegyes	Prosp. obszerv.	0,8 (0,5-1,1)
Braun S, et al (99)	1998	5611/5543	összes, vegyes	Prosp. kohorsz	1,07 (0,83-1,37)
Hole DJ, et al (93)	1998	2297/2910	összes, vegyes	Retrospektív	1,01 (0,84-1,18)
Jonas M, et al (92)	1998		nifedipin		1,06 (0,52-2,18)
Michels KB, et al (107)	1998	18635/	összes, vegyes	Önbevallásos	1,25 (0,91-1,72)
Trenkwalder P et al (112)	1998	137/354	összes, vegyes	Prosp. kohorsz	1,12 (0,7-1,8)
Vezina RM et al (104)	1998		összes, vegyes		1,2 (0,9-1,5)
Kanamasa K, et al (108)	1999		nifedipin		1,34 (0,63-2,85)
Cohen HJ et al (106)	2000		összes, vegyes		0,9 (0,5-1,5)
Meier CR et al (103)	2000	3706/14155	nifedipin, verapamil, diltiazem	Retrospektív	0,9 (0,7-1,2)
Sorensen HT, et al (105)	2000	23167/	összes, vegyes	Kohorsz	1,04 (0,98-1,11)
Stahl M, et al (102)	2000	391/1050	összes, vegyes	Prosp. eset-kontroll Longitudinális	1,05 1,1
CA hatás negatív, RCT					
Syst-Eur (98)	1997	4695	nitrendipin	Prosp. RCT	
DAVIT II (Sajadieh A, et al)(109)	1999		verapamil		Férfi 0,8 (0,6-1,1) Nő 0,9 (0,4-1,6)
STOP-2 (Lindholm LH, et al)(90)		2196	felodipin, isradipin		0,96 (0,83-1,1)
CA hatás negatív, Meta-analízis					
Dong EW, et al (113)	1997	11202/	verapamil	Meta-analízis	0,73 (0,39-1,39)
Messerli FH és Grossman E (110)	1998		dihydropiridinek	Meta-analízis	0,78 (0,59-1,03)

3. táblázat. A daganatos betegség rizikójának és az ACE-gátló terápiának összefüggése, placebóval, más antihypertensiv terápiával, vagy a kezeletlen állapottal összehasonlítva

	Év	Eset/kontroll	Hatóanyag	Vizsgálat típus	Esélyhányados (OD) és (95% CI)
SOLVD Investigators (114)	1992	2111/2117	enalapril	Prosp. kettős-vak	1,59 (0,90-2,82)
Machio G, et al (AIPRI) (115)	1996	583	benazepril	Prosp. kettős-vak	1,52 (0,45-5,42)
Jick H, et al (91)	1997	446/1750	vegyes	Retrospectív kohorsz	0,79 (0,58-1,06)
Lever AF, et al (123)	1998	752 ffi, 807 nő	captopril, enalapril, lisinopril	Retrospectív kohorsz	Ffi: 0,80 (0,56-1,11) Nő: 0,63 (0,41-0,93)
Yusuf S, et al (HOPE)(122)	2000	9297	ramipril		1,03 (0,85-1,26)

és vesemedence-daganat előfordulási rizikója 1,5-ről 1,8-ra nőtt a rendszeresen béta-blokkolót szedő betegcsoportban (43). Az MRC vizsgálat idős férfibetegekben azt igazolta, hogy a tüdőrák előfordulása kétszeres a diureticummal vagy placebóval kezelt betegekben, az atenolollal kezelt betegekhez képest (130). Egy randomizált, kontrollált vizsgálat viszont a fatális tüdőrák előfordulásának fokozott gyakoriságát mutatta atenolol szedésekor, a kontrollcsoporttal összehasonlítva [RR: 1,89 (CI: 0,88-4,08)] (131).

A UKPDS prospektív, randomizált vizsgálatban (132) azon diabeteses betegeknek, akik atenololt kaptak, kimutatható volt a daganatos betegség gyakoribb előfordulása, a captoprilhoz képest [RR: 1,87 (CI: 0,83-4,30)]. A három utóbbi vizsgálat metaanalízise alapján (1879 eset /3078 kontroll) a daganatos betegség okozta halálozás atenolol szedésekor mérsékelten nagyobb volt a kontrollhoz képest [RR: 1,36 (CI: 1,02-1,82)]. Propranolol esetében is felmerült, hogy a malignus folyamatok promotere lenne, nagy adagban és tartósan adva, májtumort okozó hatását pedig állatkísérletben írták le (133, 134). Egy vizsgálat a béta-blokkoló kezelés és a vesecarcinoma gyakoribb előfordulása közötti kapcsolatot mutatta [RR: 1,8 (CI: 1,0–3,2)], bár itt a béta-blokkoló kezelés diureticummal együtt történt (89, 111).

Mindezekkel szemben számos vizsgálat (longitudinális, eset/kontroll) is azt bizonyította, hogy a béta-blokkoló kezelés és a daganat előfordulás, illetve a daganat okozta mortalitás között nincs kapcsolat (17, 89, 135), kivételt képezvén talán a vesecarcinoma, amelynek előfordulása gyakoribb lehet atenolollal kezelt idősokban és nem dohányzóknak (17, 135).

## EGYÉB ANTIHYPERTENSIV GYÓGYSZEREK

**RAUWOLFIA ALKALOIDÁK** Három, 1974-ből származó retrospektív vizsgálat alapján már a korai időszakban felmerült a rauwolfia alkaloid reserpin mellrákot okozó hatása (3, 4, 136). Ugyancsak három, de prospektív vizsgálatban, nem sikerült szoros összefüggést igazolni a mellrák és a reserpin alkalmazása között (137-139). Az összes közölt vizsgálat metaanalízise (65) alapján (5852 mellrákeset/9776 kontroll) az

OR: 1,25 (1,09-1,44). A HDFP tanulmányban 2529 nőt követtek 5 éven keresztül, akik közül 1036 beteg kapott közel két éven át reserpint. Az eredmények megfeleltek a metaanalízisben közölteknek, azaz a mellrák rizikója 1,28 (0,58-2,80) volt reserpin alkalmazásakor (138). Tekintettel arra, hogy a reserpin fokozza a prolaktinszekréciót, felmerült az esetleges prostatadaganatot okozó hatása is, de sem ezt, sem más daganatos betegséggel való összefüggés nem igazolódott (140-142).

**ALFA-METHYLDOPA** Egy közlemény ismert, amely szerint az alfa-methylidopa-terápia kapcsán felvetődött a gyógyszer indukálta immunoblasztos lymphadenopathia (143). Kétségtelen tény, hogy az alfa-methylidopa számos immunpatomechanizmusú folyamattal összefüggésbe hozható, így haemolyticus anaemiával, lupus erythematosissal és thrombocytopeniával. Egy másik vizsgálatban a primer biliaris carcinoma előfordulása jelentősen gyakoribb volt alfa-methylidopa-terápia esetén (144). Ennek alapján merült fel az elektrofil aktív alfa-methylidopa-metabolit carcinogen hatása is. Ugyanakkor célzott, prospektív vizsgálatban nem volt különbség az alfa-methylidopával összefüggésbe hozható daganatos halálozás és a kontrollcsoport eredményei között (102). Két eset-kontroll vizsgálatban nem találtak összefüggést az alfa-methylidopa alkalmazása és a mellrák között (145, 146)

**ALFA<sub>1</sub>-ADRENERG RECEPTOR GÁTLÓK** Kísérletes vizsgálatban igazolódott, hogy az alfa<sub>1</sub>-adrenerg receptor gátlók gátolják a prostatarák növekedését. A doxazosin és a terazosin in vitro és in vivo szupprimálták a prostatatumor növekedését – az apoptosis indukálásával –, anélkül, hogy hatottak volna a sejtproliferációra, így mintegy „daganatprotektív” hatást mutattak (147). Egy kis vizsgálatban nem találtak összefüggést az alfa<sub>1</sub>-adrenerg receptor gátló alkalmazás és a vese daganat kialakulása között (62)

**HYDRALAZIN** Két eset-kontroll vizsgálat eredménye alapján feltételezhető, hogy nincs összefüggés a hydralazinterápia és a mellrák, illetve tüdő és colorectalis daganatos megbetegedés előfordulása között (148,149).



**ÖSSZEFOGLALÁS** Az eddigi vizsgálatok eredményei alapján a hipertonia és az antihypertensiv kezelés daganatos megbetegedésekkel való összefüggése nem ítéltető meg egyértelműen. Összefoglalóan az azonban megállapítható, hogy a hypertoniabetegséggel jelen ismereteink szerint nem jár együtt nagyobb daganatelőfordulás, mint amelyet a népességben általában tapasztalunk.

Az ellentmondó eredmények részben azzal magyarázhatóak, hogy a daganatképződés multifaktoriális jellegű, másrésztől figyelembe kell venni azt is, hogy a hypertoniabetegségen, illetve az antihypertensiv terápián kívül más faktorok is jelen lehetnek a hypertóniás betegek egy részében (dohányzás, elhízás stb.), amelyek daganatkeltő hatásúak lehetnek. Fontos tény az is, hogy az adatok jelentős többsége más célra tervezett vizsgálatok „melléklete”-ként képződött, így ezek nem egyenértékűek a prospektív randomizált vizsgálatok eredményeivel.

Annyi azonban jelenleg is egyértelműen megállapítható, hogy a hipertonia kezelése sokkal nagyobb mértékben csökkenti a betegek mortalitását, mind amennyire az esetleges daganat incidencia fokozódás azt növelné. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek mind a cardiovascularis, mind pedig a nem cardiovascularis rizikót, morbiditást, mortalitást csökkentik és lényegében nem befolyásolják a daganatos megbetegedések incidenciáját (39, 65, 150-152). A legnagyobb vizsgálatok tanúsága szerint a vérnyomáscsökkentő gyógyszereknek (diureticum, béta-blokkoló, kalciumantagonista, ACE.gátló, alfa<sub>1</sub>-adrenerg receptor blokkoló) nincs egyértelműen bizonyított daganatkeltő hatása. (A már gyakorlatilag nem használt reserpin, illetve a diureticumok és a béta-blokkolók közül az atenolol kapcsán azonban felvethető volt a renalis carcinoma gyakoribb előfordulása.)

Mindebből következik, hogy a jelenlegi ismereteink szerint nem szükséges az antihypertensiv terápia gyakorlatának megváltoztatása. Ugyanakkor fontos lenne, hogy az összefüggések vizsgálatára ne retrospektív analizisek, hanem prospektív randomizált vizsgálatok történjenek és addig is folyamatosan elemezni kell a rendelkezésre álló adatokat.

## IRODALOM

- Stumpe KO. Hypertension and the risk of cancer: Is there new evidence? *J Hypertens* 2002; 20: 565-567.
- de Ward F, de Laive JWJ, Baanders-van Halewijn EA. On the bimodal age distribution of mammary carcinoma. *Br J Cancer* 1980; 14: 437-448.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Reserpine and breast cancer. *Lancet* 1974; 2: 669-671.
- Amstrong B, Stevens N, Doll R. Retrospective study of the association between use of rauwolfia derivatives and breast cancer in English women. *Lancet* 1974; 2: 672-674.
- Heinonen OP, Shapiro S, Tuominen L, Turunen MI. Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet* 1994; 2: 675-677.
- Dyer AR, Barkson DM, Stamler J, Lindberg HA, Stevens E. High blood-pressure: a risk factors for cancer mortality? *Lancet* 1975; 1: 1051-1056.
- Raynor Jr WJ, Shekelle RB, Rossof AH, et al. High blood pressure and 17-year cancer mortality in the Western Electric Health Study. *Am J Epidemiol* 1981; 11: 371-377.
- Grove JS, et al: The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 942-47.
- Muscat JE, Hoffman D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2552-2557.
- Fraser GE, Phillips RL, Beeson WL. Hypertension, antihypertensive medication and risk of renal carcinoma in California Seventh-Day Adventists. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 832-837.
- Khaw KT, Barrett-Connor E. Systolic blood pressure and cancer mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 550-558.
- Wannamethee G, Shaper AG. Blood pressure and cancer in middle-aged British men. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 22-31.
- Maatela J, et al. The risk of endometrial cancer in diabetic and hypertensive patients: a nationwide record-linkage study in Finland. *Ann Chir Gynaecol* 1994; 83: 20-24.
- Inoue M, et al. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 346-350.
- Buck C, Donner A. Cancer incidence in hypertensives. *Cancer* 1987; 59:1386-1390.
- Yano K, McGee D, Reed DM. The impact of elevated blood pressure upon 10-year mortality among Japanese men in Hawaii: the Honolulu Heart Program. *J Chronic Dis* 1983; 36: 569-79.
- Hole DJ, et al. Incidence of and mortality from cancer in hypertensive patients. *BMJ* 1993; 306:609-611.
- Wong PS, et al. Renal cell carcinoma and malignant phase hypertension. *Blood Press* 2001; 10:16-21.
- Shapira JA, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 1999; 149:521-530.
- Liaw KL, et al. Possible relation between hypertension and cancers of the renal pelvis and ureter. *Int J Cancer* 1997; 70:265-268.
- Yuan JM, et al. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 1508-1513.
- McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity and hormonal factors. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 323-331.
- Yu MC, et al. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 351-356.
- Gago-Dominguez M, et al. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 3: 287-293.
- Lee SY, et al. Does hypertension increase mortality risk from lung cancer ? A prospective cohort study on smoking, hypertension and lung cancer risk among Korean men. *J Hypertens* 2002; 20: 623-628.
- Rosengren A, et al. Hypertension and long-term cancer incidence and mortality among Swedish men. *J Hypertens* 1998; 16: 933-940.
- Norden A, et al. Hypertension related to DNA repair synthesis and carcinogen uptake. *Lancet* 1975; 2: 1094.
- Ueda N, Kondi M. Chromosome aberrations induced by 7:12-dimethyl-benz(a)-anthracene in bone marrow cells of spontaneously hypertensive rats (SHR) and control Wistar Kyoto (WKY) rats: time course and site specificity. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 525-530.
- Wyllie AH. Apoptosis (The 1992 Frank Rose Memorial Lecture). *Br J Cancer* 1993; 67: 205-208.



30. Bursch W, Oberhammer F, Schulte-Hermann R. Cell death by apoptosis and its protective role against disease. *Trend Pharmacol Sci* 1992; 13: 245-251.
31. Daling JR. Calcium channel blockers and cancer: is an association biologically plausible? *Am J Hypertens* 1996; 9: 713-714.
32. Teiger E, et al. Apoptosis, in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2891-2897.
33. Hamet P, et al. Apoptosis in target organs of hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 642-648.
34. Orrenius S, et al. Role of  $Ca^{2+}$  in toxic cell killing. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 281-285.
35. Mason RP. Calcium channel blockers, apoptosis and cancer: is there a biologic relationship? *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1857-1866.
36. Seigo K. Pharmacologic intervention with Angiotensin II and Kininase inhibitor enhanced efficacy of radioimmunotherapy in human colon cancer xenograft. *J Nucl Med* 2000; 41: 1244-1249.
37. Azizi M, Junot C, Ezan E, Menard J. Angiotensin I-converting enzyme and metabolism of the haematological peptide N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 12:1066-1069.
38. Józán P. A halandóság alapirányzata a 20. században, és az ezredforduló halálozási viszonyai Magyarországon. *Magyar Tudomány* 2002; 4: 419-439.
39. Felmeden DC, Lip GYH. Antihypertensive therapy and cancer risk. *Drug Safety* 2001; 24: 727-739.
40. Kreiger N, et al. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population based case control study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 101-110.
41. Hiatt RA, Tolan K, Quesenberry Jr. CP. Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical case-control study (California, USA). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 319-325.
42. Weinmann S, et al. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 792-804.
43. Chow WH, et al. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 327-331.
44. McLaughlin JK, et al. International renal cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995; 63: 216-221.
45. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am J Cardiol* 1999; 83: 1090-1093.
46. Carlson JE, et al. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300: 975-978.
47. Hawkins CM. Isolated Systolic Hypertension, Morbidity, and Mortality: The SHEP Experience. *Am J Geriatr Cardiol* 1993; 2: 25-27.
48. Lijinsky W, Epstein SS. Nitrosamines as environmental carcinogens. *Nature* 1970; 225: 21-23.
49. Gold B, Mirvish SS. N-Nitroso derivatives of hydrochlorothiazide, niridazole, and tolbutamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 40: 131-136.
50. Lijinsky W, Reuber MD. Pathologic effects of chronic administration of hydrochlorothiazide, with and without sodium nitrite, to F344 rats. *Toxicol Ind Health* 1987; 3: 413-422.
51. Loffing J, et al. Thiazide treatment of rats provokes apoptosis in distal tubule cells. *Kidney Int* 1996; 50: 1180-1190.
52. Finkle WD, et al. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 555-558.
53. Wolf DC, et al. Estrogen treatment enhances hereditary renal tumor development in Eker rats. *Carcinogenesis* 1998; 19: 2043-2047.
54. Klungel OH, et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1545-1553.
55. Verlander JW, et al. Estradiol enhances thiazide-sensitive NaCl cotransporter density in the apical plasma membrane of the distal convoluted tubule in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1998; 101: 1661-1669.
56. Sever PS, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Ascot Investigators. *J Hypertens* 2001; 19: 1139-1147.
57. Davis BR, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342-360.
58. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
59. Lip GY, Ferner RE. Diuretic therapy of hypertension: A cancer risk. *J Hum Hypertension* 1999; 13: 421-423.
60. Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2002.
61. Mellemgard A, et al. Diuretics may increase risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 309-312.
62. Mellemgard A, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark: role of medication and medical history. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 923-930.
63. Heath jr. CW, et al. Hypertension, diuretics, and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 607-613.
64. Prineas RJ, et al. Nutrition and other risk factors for renal cell carcinoma in postmenopausal women. *Epidemiology* 1997; 8: 31-36.
65. Grossman E, et al. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *European Heart Journal* 2001; 22: 1343-1352.
66. Mikisch GH, et al. Effects of calcium antagonists in multidrug resistant primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 3670-3674.
67. al-Shabanah OA, et al. Diltiazem potentiation of doxorubicin cytotoxicity and cellular uptake in Erlich ascites carcinoma cells. *Chemotherapy* 1995; 41: 368-377.
68. al-Gharably NM, et al. Potentiation of doxorubicin cytotoxicity by calcium channel blocker verapamil in Erlich ascites cells. *Chemotherapy* 1993; 39: 410-415.
69. Kunert-Radek J, et al. Inhibitory effect of calcium channel blockers on proliferation of human glioma cells in vitro. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 166-169.
70. Lee YS, Sayeed MM, Wurster RD. Intracellular  $Ca^{2+}$  mediates the cytotoxicity induced by bepridil and benzamil in human brain tumor cells. *Cancer Lett* 1995; 88: 166-169.
71. Raderer M, Scheithauer W. Clinical trials of agents that reverse multidrug resistance. A literature review. *Cancer* 1993; 72: 3553-3563.
72. Rasmussen H, Barrett PQ. Calcium messenger system: an integrated view. *Physiol Rev* 1984; 64: 938-984.
73. Taylor JM, Simpson RU. Inhibition of cancer cell growth by calcium channel antagonists in the athymic mouse. *Cancer Res* 1992; 52: 2413-2418.
74. Taylor JM, Simpson RU. Inhibition of cancer cell growth by calcium channel antagonists in the athymic mouse. *Cancer Res* 1992; 52: 2413-2418.

75. Lichtlen PR, et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 335: 1109-1113.
76. Pahor M, et al. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Amer J Hypertens* 1996; 9: 695-699.
77. Pahor M, et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348: 493-497.
78. Fitzpatrick AL, et al. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer* 1997; 80: 1438-1447.
79. Oliver S. Calcium-channel blockers and cancer. *Lancet* 1996; 348: 1165.
80. Mann SJ. Letter to the Editor. *Lancet* 1996; 348:1165.
81. Elliott HL, Meredith PA. Letter to the Editor. *Lancet* 1996; 348:1165-1166.
82. Brown M. Letter to the Editor. *Lancet* 1996; 348:1166.
83. Zhang Z-F, et al. Letter to the Editor. *Lancet* 1996; 348: 1166-1167.
84. Trenkwalder P. Letter to the Editor. *Lancet* 1996; 348: 1167-1168.
85. Walker AM, Stampfer MJ. Letter to the Editor. *Lancet* 1996; 348: 489.
86. Dargie HJ. Calcium-channel blockers and the clinician. *Lancet* 1996; 348: 488.
87. McCarty MF. Selenium, calcium channel blockers, and cancer risk – the Yin and Yang of apoptosis? *Med Hypotheses* 1998; 50: 423-433.
88. Mason RP. Effects of calcium Channel Blockers on Cellular Apoptosis. *Cancer* 1999; 85: 2093-2102.
89. Rosenberg L, et al. Calcium channel blockers and the risk of cancer. *JAMA* 1998; 279: 1000-1004.
90. Lindholm LH, Anderson H, Ekblom T, et al. Relation between drug treatment and cancer in hypertensives in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2: a 5-year, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 539-544.
91. Jick H, et al. Calcium-channel blockers and risk of cancer. *Lancet* 1997; 349: 525-528.
92. Jonas M, et al. Nifedipine and cancer mortality: ten year follow-up of 2607 patients after acute myocardial infarction. *Cardiovascular Drugs Ther* 1998; 12: 177-181.
93. Hole DJ, et al. Cancer risk of hypertensive patients taking calcium antagonists. *J Hypertens* 1998; 16: 119-124.
94. Borhani NO, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-791.
95. Packer M, et al. for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group (PRAISE): Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
96. Gong L, et al. with 11 collaborating centre in the Shanghai area: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245.
97. Liu L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-1829.
98. Staessen JA, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigator. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
99. Braun S, et al. Calcium channel blocking agents and risk of cancer in patients with coronary heart disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study research group. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 804-808.
100. Olsen JH, et al. Cancer risk in users of calcium channel blockers. *Hypertension* 1997; 29: 1091-1094.
101. Brandenburg NA, Backstrom JT, Hinkle RL. Calcium channel blockers and cancer: the evidence against an association (letter). *Am J Hypertens* 1996; 9: 1049-1050.
102. Stahl M, et al. Calcium channel blockers, ACE inhibitors, and the risk of cancer in hypertensive patients: a report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project (DHCCP). *J Hum Hypertens* 2000; 14: 299-304.
103. Meier CR, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and breast cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160: 349-353.
104. Vezina RM, et al. Calcium channel blocker use and the risk of prostate cancer. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1420-1425.
105. Sorensen HT, et al. Cancer risk and mortality in users of calcium channel blockers. A cohort study. *Cancer* 2000; 89: 165-170.
106. Cohen HJ, et al. Calcium channel blockers and cancer. *Am J Med* 2002; 108: 210-215.
107. Michels KB et al. Calcium channel blockers, cancer incidence, and cancer mortality in a cohort of U.S. women: the nurses' health study. *Cancer* 1998; 83: 2003-2007.
108. Kanamasa K, et al. Incidence of cancer in postmyocardial infarction patients treated with short acting nifedipine and diltiazem. Secondary Prevention Group. *Cancer* 1999; 85: 1369-1374.
109. Sajadieh A, Storm HH, Hansen JF. Verapamil and risk of cancer in patients with coronary artery disease. DAVIT Study Group. Danish Verapamil Infarction Trial. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1419-1422.
110. Messerli FH, Grossman E. Do calcium antagonists increase the risk for malignancies? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 809-810.
111. Hardell L, Axelson O, Fredrikson M. Antihypertensive drugs and risk of malignant diseases. *Lancet* 1996; 348: 542.
112. Trenkwalder P, Hendricks P, Hense HW. Treatment with calcium antagonists does not increase the risk of fatal or non-fatal cancer in an elderly mid-European population: results from STEPHY II. Stranberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly. *J Hypertens* 1998; 16: 1113-1116.
113. Dong EW, et al. A systematic review and meta-analysis of the incidence of cancer in randomized controlled trials of verapamil. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1210-1219.
114. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
115. Maschio G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
116. Bastiaens MT, et al. Three cases of pemphigus vegetans: induction by enalapril – association with internal malignancy. *Int J Dermatol* 1994; 33: 168-171.
117. Larbre JP, et al. Kaposi's sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis – possible responsibility of captopril in the development of lesions. *J Rheumatol* 1991; 18: 476-477.
118. Pappin Jr D, et al. Kaposi's sarcoma associated with captopril. *Lancet* 1990; 336: 1251-1252.
119. Vogt B, Frey FJ. Inhibition of angiogenesis in Kaposi's sarcoma by captopril. *Lancet* 1997; 349: 1148.
120. Furness PN, et al. Severe cutaneous reactions to captopril and enalapril, histological study and comparison with early mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 1986; 39: 902-907.
121. Carroll J, et al. Generalized pustular eruption associated with converting enzyme inhibitor therapy. *Cutis* 1995; 56: 276-278.

122. Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
123. Lever AF, et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; 352:179-184.
124. Friis S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of cancer. *Cancer* 2001; 92: 2462-2470.
125. Volpert OV, et al. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. *J Clin Invest* 1996; 98:671-679.
126. Hii SI, et al. Captopril inhibits tumour growth in a xenograft model of human renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77:880-883.
127. Bouck N, Campbell S. Anti-cancer dividens from captopril and other inhibitors of angiogenesis. *J Nephrol* 198; 11: 3-4.
128. Small Jr W, et al. Mechanism of captopril toxicity to a human mammary ductal carcinoma cell line int he presence of copper. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55: 223-229.
129. Belgore F, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor Klt-1 in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 87: 805-807.
130. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
131. Cope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145-1151.
132. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
133. Zavanella T, et al. Evaluation of the tumor-promoting activity of two beta-adrenoreceptor blocking agents, propranolol and atenolol, in liver of Fischer 344 rats. *Carcinogenesis* 1994; 15: 2531-2539.
134. Boyd H, Martin TJ. The effect of propranolol on induction of rat liver tumors by a chemical carcinogen. *Mol Pharmacol* 1977; 13: 576-578.
135. Fletcher AE, et al. Cancer mortality and atenolol treatment. *BMJ* 1993; 306: 622-623.
136. Heinonen OP, et al. Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet* 1974; 2: 675-677.
137. Labarthe DR, O'Fallon WM. Reserpine and breast cancer. A community-based longitudinal study of 2000 hypertensive women. *JAMA* 1980; 243: 2304-2310.
138. Curb JD, et al. Reserpine and breast cancer int he Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Hypertension* 1982; 4: 307-311.
139. Friedman GD. Rauwolfia and breast cancer: no relation found in long term users age fifty and over. *J Chronic Dis* 1983; 36: 367-370.
140. Armstrong B, et al. Rauwolfia derivatives and breast cancer in hypertensive women. *Lancet* 1976; 2: 8-12.
141. Newball HH, Byar DP. Does reserpine increase prolactin and exacerbate cancer of prostate ? Case control study. *Urology* 1973; 2: 525-529.
142. Byar DP, Blackard CE. Letters: reserpine and prostatic cancer. *Urology* 1975; 5: 158-159.
143. Ahmad S. Lymphoma and methyldopa therapy. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 41-942.
144. Broden G, Bengtsson L. Biliary carcinoma associated with methyldopa therapy. *Acta Chir Scand* 1980; 500 (Suppl): 7-12.
145. Lilienfeld AM, et al. Rauwolfia derivatives and breast cancer. *John Hopkins Med J* 1976; 139: 41-50.
146. Aromaa A, et al. Breast cancer and use of rauwolfia and other antihypertensive agents in hypertensive patients: a nationwide case-control study in Finland. *Int J Cancer* 1976; 18: 727-738.
147. Kyprianou N, Benning CM. Suppression of human prostate cancer cell growth by alpha1-adrenoceptor antagonists doxazosin and terazosin via induction of apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60: 4550-4555.
148. Kaufman DW, et al. Hydralazine and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 243-246.
149. Kaufman DW, et al. Hydralazine use in relation to cancers of lung, colon, and rectum. *Eur J Clin Pharmacol* 198; 36: 259-264.
150. Oparil S, Bakir SE. Calcium antagonists in cardiovascular disease. Clinical evidence from morbidity and mortality trials. *Drugs* 2000; 59: 25-37.
151. Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic Review of the Calcium Channel Blocker Drugs. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1145-1158.
152. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Carcinogenicity of antihypertensive therapy. *Current Hypertension Reports* 2002; 4: 195-201.

## RÖVIDÍTÉSEK

AIPRI	ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
DAVIT II	Danish Verapamil Infarction Trial II
DHCCP	Department of Health Hypertension Care Computing Project
HDFP	Hypertension Detection and Follow-up Program
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation study
INTACT	International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy
MDPIT	Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial
MRC	Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults
RIT	radioimmuno terápia
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction
STOP-2	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2
Syst-Eur	Systolic hypertension – Europe
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study

# Újabb ismeretek a podocyta–basalis membrán funkcionális egység működéséről

## *The podocyte and the glomerular basement membrane: mechanisms of proteinuria in nephrotic syndromes*

Reusz György

Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. sz. Gyermekklinika

Levelezési cím:

Reusz György

Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. sz. Gyermekklinika  
1083 Budapest, Bókay u. 53.

**ÖSSZEFOGLALÁS** A nephrosis-szindrómában kialakuló proteinuria mechanizmusának magyarázata az évtizedes intenzív kutatások ellenére még várat magára. A glomerularis basalis membrán töltésének megváltozása, illetve a töltésfüggő szelektivitásváltozás felfedezése az 1970-es évek végén úgy tűnt, kellőképpen magyarázza a kórélettani folyamatokat. A podocytáknak a proteinuria kialakulásában játszott szerepét ekkor még másodlagosnak tekintették. A molekuláris genetika fejlődésével azonban a podocyta–basalis membrán funkcionális egység egyre több részletét ismerjük meg. Az itt kialakuló kóros mutációk e struktúra integritását biztosító fehérjéket érintik, és szoros kapcsolat igazolható a strukturális károsodás és a proteinuria kialakulása között. Valószínűsíthető, hogy e bonyolult rendszer egyes összetevőinek szerzett – immunmediált – károsodása szerepet játszik a nem congenitalis nephrosisokban kialakuló proteinuria létrejöttében.

A podocytafunkciók közül legismertebb a membránkapcsolódás és a méretszelektív szűrőfunkció. A podocyták jellegzetes strukturális eleme a cytoskeleton, mely tubularis és kontraktilis elemeket tartalmaz, kapcsolatot biztosít a glomerularis basalis membránnal és szerepet játszik a lábnyúlvány fúzióval járó filtráló felszín és barrier változásában. A podocyták felületükön angiotenzinreceptorral (AT1) bírnak, ami részben a proteinuria és a glomerulosclerosis kialakulásának mechanizmusában játszott szerepükre utal, részben a proteinuriaellenes kezelés ideális célpontjává avatja e struktúrákat.

A podocyták néhány ismert szerkezeti jellegzetessége mellett az alábbi örökletes betegségek genetikai hátteréről szólnunk röviden: A finn típusú nephrosis: NPHS1 gén mutációja a 19q13.1 régióban; a familiaris FSGS autosomalis recesszív formája: az NPHS2 gén mutációja a 1q25-q31 locuson; az FSGS autosomalis domináns formája: az ACTN4 gén mutációja a 19q13.1 régióban; az Alport syndroma különböző formái.

**SUMMARY** Despite intensive research the mechanism of proteinuria occurring in nephrotic syndrome is not yet completely elucidated. In the late seventies the description of changes of the negative charge of the glomerular basement membrane and the charge-selectivity of protein filtration seemed to explain the pathophysiological mechanism. The role of podocytes in the process of proteinuria was regarded as a secondary phenomenon. Advances in molecular research however, elucidated a number of details of the podocyte-glomerular basement membrane functional unit. A close relationship could be shown between mutations occurring in some constitutive proteins of these structures and the development of proteinuria. It is likely, that immune mediated injury targeting some of the constituents of these sophisticated structures are at the origin of proteinuria occurring in the acquired forms a nephrotic syndromes.

Some of the best-known properties of the podocytes are membrane adherence and size-selective sieving function. The cytoskeleton of podocytes contains microtubular and contractile structures, supposed to participate to the anchoring of the foot processes to the basement membrane. Further, their role in changes of barrier functions and the effacement of foot processes in proteinuric states is also postulated. The podocytes bear angiotensin receptors (AT1) on their surface pointing on their possible role in the evolution of glomerular sclerosis, on the other hand assigns podocytes as a target to antiproteinuric treatment.

In this review some structural characteristics of the podocytes are described first, followed by a summary of the genetic background of some inherited diseases: the finnish-type nephrotic syndrome (nephrin gene, NPHS1, 19q13.1 region), autosomal recessive form of FSGS (NPHS2 gene, 1q25-q31region), autosomal dominant FSGS (ACTN4 gene, 19q13.1 region), and different types of Alport syndrome.



Az újabb ismeretek alapján a podocyta a kulcsszereplője a glomerularis filtráció integritásának és szelektivitásának fenntartásának. A progresszív veseelégtelenség podocyta-betegségnek is tekinthető. A hereditaer nephropathiák kapcsán megismert mechanizmusok segíthetnek az egyéb kórállapotokban kialakuló proteinuria mechanizmusának megismerésében. Az újabb ismeretek birtokában a hagyományos szövettani feldolgozás mellett elengedhetetlen a gyakoribb hereditaer nephropathiák rutinszerű molekuláris genetikai diagnosztikai hátterének megteremtése.

**Kulcsszavak:** podocyta, basalis membrán, nephrosis, FSGS, familiaris nephrosis

Based on recent knowledge the podocyte is the key element maintaining selectivity and integrity of glomerular filtration. Progressive renal failure appears to be a podocyte-based disease. The mechanisms learned in connection with hereditary nephropathies could help us to elucidate the origin of proteinuria in other glomerular diseases. The molecular genetic approach seems to be indispensable to the correct work-up of hereditary nephropathies.

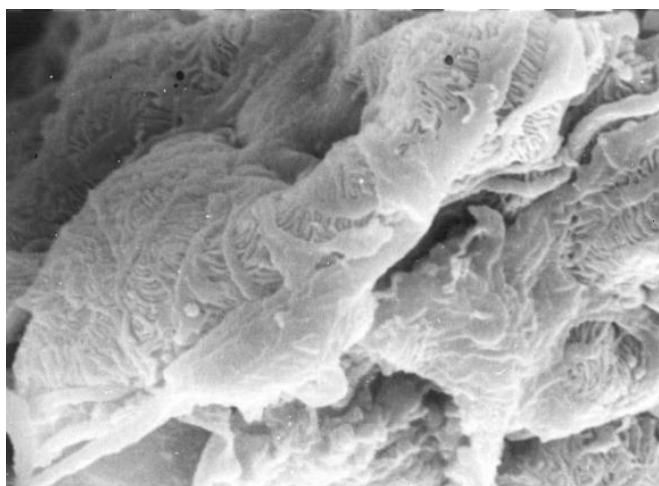
**Key-words:** podocyte, basement membrane, nephrotic syndrome, FSGS, familiar nephrosis

## HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (1):32–38.

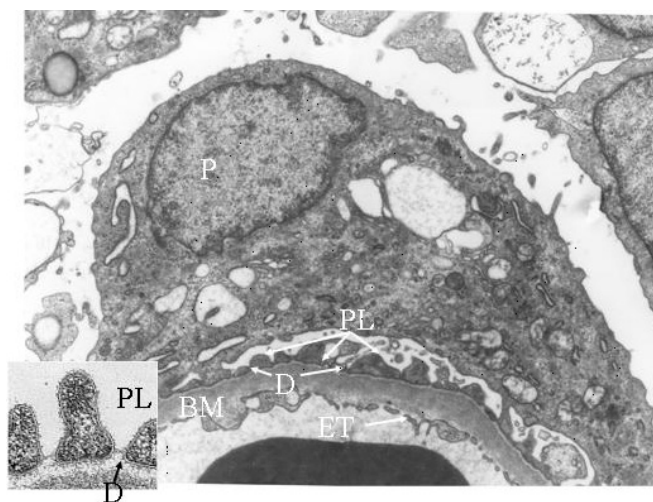
**BEVEZETÉS** A múlt század hetvenes éveit követően a vesebiopsiás vizsgálatok a mindennapi nephrologiai diagnosztika részévé váltak. Óriási klinikai tapasztalat gyűlt össze, az egyes glomerularis betegségeket a fény-, immun- és elektronmikroszkópos kép alapján osztályozták és – gyakran nemzetközi kooperációban – megpróbálták az egyes kórfolyamatokra racionális, klinikai vizsgálatokon alapuló kezelést kidolgozni. Ugyanakkor, a molekuláris genetika fejlődésével nyilvánvalóvá váltak a klasszikus szövettani feldolgozás korlátai is. Kiderült, hogy eltérő genetikai mutációk nagyon hasonló szövettani képpel járhatnak, és megfordítva, azonos gént érintő mutációk eltérő klinikai képhez, illetve prognózishoz vezethetnek. Elég csak az Alport-szindróma autosom domináns, recesszív és X kromoszómához kötött formáira, illetve a familiaris vékony basalis membrán betegségekre utalni. Nem elégedhetünk meg tehát a klasszikus klinikai és szövettani feldolgozással, hanem törekednünk kell megismerni a folyamat hátterében álló mutációt és annak fehérje-, sejt-, szöveti, szerv- és egyed szinten megjelenő összetett következményeit.

Különösen izgalmas része a kórélettani, illetve genetikai kutatásnak a podocytabiológia vizsgálata. Az e területen szerzett

ismeretek az utóbbi néhány évben alapvetően megváltoztatták a nephrosis-szindrómában kialakuló proteinuria mechanizmusáról alkotott elképzeléseinket. Néhány éve még tankönyvi dogmának számított, hogy idiopathiás nephrosis-szindrómában a basalis membrán töltésének megváltozása vezet a nagyfokú fehérje esztéshez, a podocytaikon elektronmikroszkóposan észlelt eltérések (lábnyúlványfúzió, pseudomicrovillusok kialakulása, lásd a 2. ábrát!) pedig másodlagosak. Azt a medikus/szakorvosjelöltet, aki emlékképeinek homályából a podocytaikra vonatkozó utalást halászott elő, a vizsgáztató – vérmérsékletétől függően – mosolyogva vagy szigorúan róttta meg tájékozatlanságáért. Ma már tudjuk, hogy az igazságnak sok arca van – és érdekes módon a lökést a fejlődéshez egy igen ritka örökletes betegség, a familiaris nephrosis kutatása adta meg. Az alábbiakban vázlatosan áttekintjük a podocyta–basalis membrán egység néhány jellemzőjét és a proteinuriához vezető ismert vagy feltételezett mechanizmusokat.



1. ábra. Glomeruluskapillaris pásztázó elektronmikroszkópos képe (Dr. Kaszás Ilona felvétele)

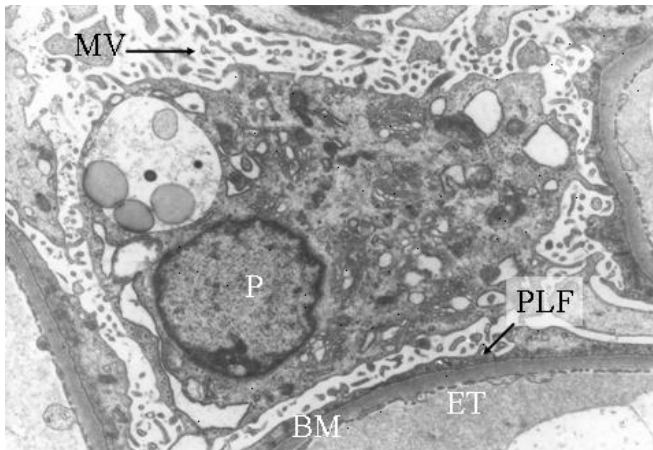


2. ábra. Ép szerkezetű podocyta elektronmikroszkópos képe (13 000x) (Dr. Kaszás Ilona felvétele)

Rövidítések: P: podocyta; PL: podocyta-lábnyúlvány; BM: basalis membrán; ET: endothel, D: diaphragma



**A PODOCYTA-BASALIS MEMBRÁN EGYSÉG SZERKEZETI FELÉPÍTÉSE** A glomerulusba benyomuló kapillárisokat a Bowmann-tok üregétől a podocyta nyúlványai által alkotott határoló réteg választja el. Az egyes podocyta-sejttestekből eredő nyúlványok a kapillárisok külső oldalán egymással fésűszerűen összefonódó (interdigitáló) struktúrákat képeznek (1., 2. és 3. ábra).



3. ábra. Podocyta minimal change nephrosis-szindróma esetéből (12 000x) A lábnyúlványok összeolvadtak, a sejtesten microvillus képződés látszik. A kapilláris basalis membrán ép szerkezetű (Dr. Kaszás Ilona felvétele)  
Rövidítések: P: podocyta; PLF podocytalábnyúlvány-fúzió; MV: microvillus, BM: basalis membrán; ET: endothel

Az egyes nyúlványok közötti résben – nagy felbontású elektronmikroszkóppal már az 1970-es években – jellegzetes, zippzárszerű struktúrát írtak le (1). E struktúra valódi szerepét sokáig homály fedte, felépítésére és működésére csak az utóbbi 4-5 évben derült fény.

Mai (még korántsem teljes) ismereteink szerint a podocyta magasan differenciált, egymáshoz, a basalis membránhoz specializált struktúrák segítségével rögzülő, kontraktilis cytoskeletonjuk révén dinamikus változásokra képes sejtek, melyek szerepet játszanak a filtráló felület szabályozásában, a (molekula) méretszelektív filtrációban. Felületükön hormon-receptorokkal (pl. AT1) rendelkeznek, ami részben a filtráció szabályozásában, részben a vesebetegségek progressziójában betöltött szerepükre utal. A fontosabb struktúrákat a 5. ábrán tüntettük fel (2).

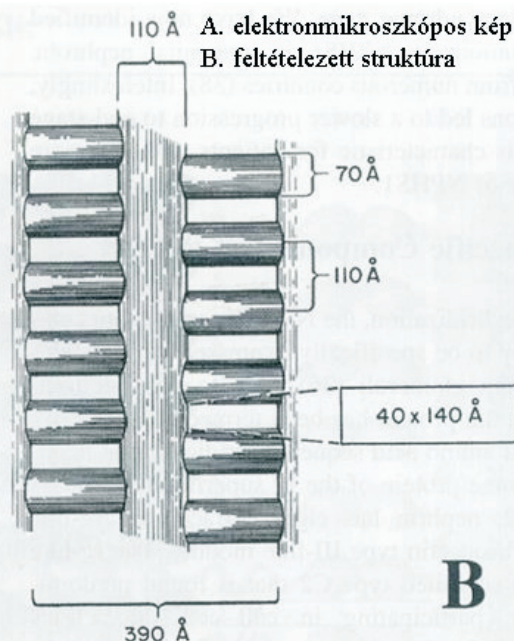
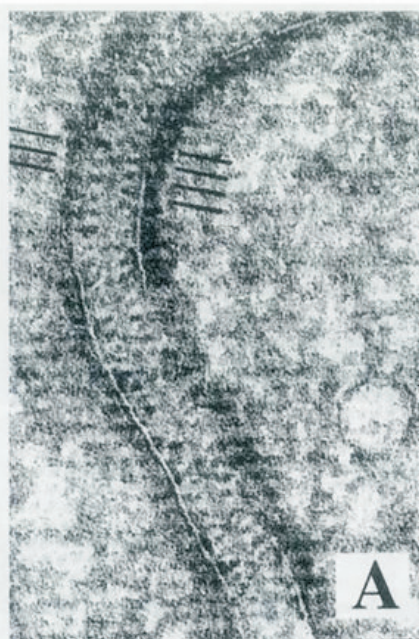
### AZ EGYES STRUKTÚRÁK SZEREPE

**A PODOCYTAMEMBRÁN ÉS A MÉRETSZELEKTÍV SZŰRŐFUNKCIÓ** Amint a bevezetőben már utaltunk rá, e funkció megértésében nagy előrelépést jelentett a congenitalis, finn típusú nephrosis (CNF) kialakulásában szereplő nephrin gén mutációinak felfedezése (3). A gén (NPHS1) a 19 kromoszómán a 19q13.1 régióban található. A gén a nephrint, egy rövid intracellularis és nagyobb extracellularis területtel rendelkező, a membránhoz horgonyzott sejtadhaesiós receptort kódolja. Nyolc IgG-szerű modullal és egy a membránhoz közeli fibronectinszerű régióval bír (2, 4, 5). Felépítését a 6. ábra mutatja.

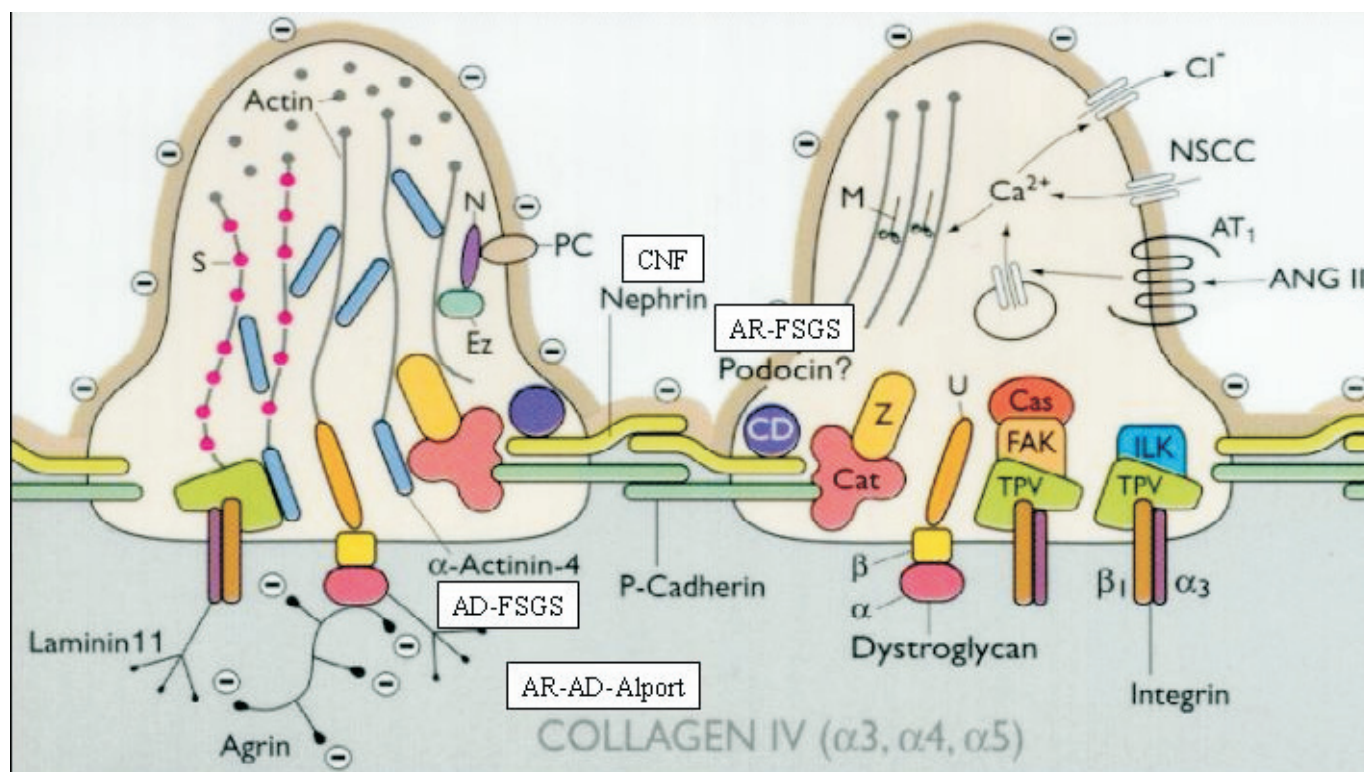
A podocyta-lábnyúlványok között kifeszülő, egymás mellett elhelyezkedő nephrinmolekulák alkotta membrán feltételezett szerkezetét az 7. ábra mutatja (6).

A mutációk 65%-a az ún. Fin-major mutáció: 2 bp delécia a 2-es exonban, 8%-a az ún. Fin-minor: nonsens mutáció a 26-os exonban. A betegek 16% heterozigóta: a fenti mutációk egyikét hordozza valamint további egy, még nem identifikált mutációt (7).

A nephrin mellett a podocytadiaphragma egy további molekulát, a P-cadherint is tartalmaz (8). E molekuláról is feltételezik, hogy a nephrinnel analóg módon kapcsolódik a szomszédos lábnyúlvány hasonló molekuláihoz. Sejten belüli lehor-

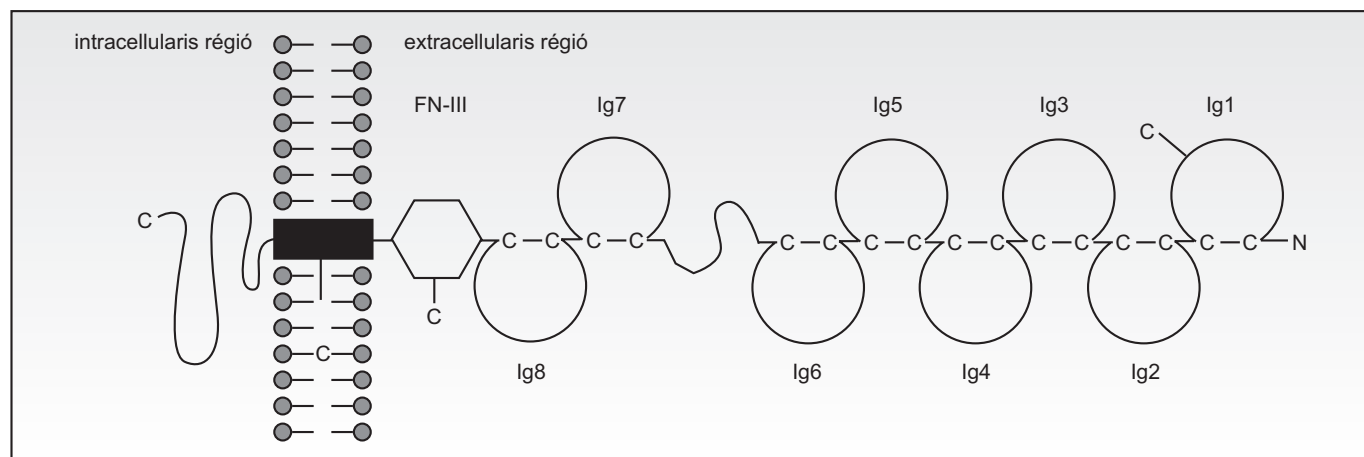


4. ábra. A podocyta-diaphragma zippzárszerű ultrastruktúrája (Forrás: Rodenwald R, Karnovsky MJ. J Cell Biol, 1974.)



### 5. ábra. Podocytadiaphragma molekuláris felépítése

Rövidítések: Cat: catenin; CD: CD"-asszociált protein; Ez: ezrin; FAK: focalis adhaesiós kináz; ILK: integrinhez kötött kináz, M: miozin; PC: podocalyicin, S: synaptopodin; TPV: talin, paxillin, vinculin; U: utrophin; Z: Z-1; FSFG: focalis segmentalis glomerulosclerosis; AD: autosomalis domináns; AR: autosomalis recesszív, CNF: finn típusú congenitalis nephrosis



### 6. ábra. A nephrinmolekula felépítése

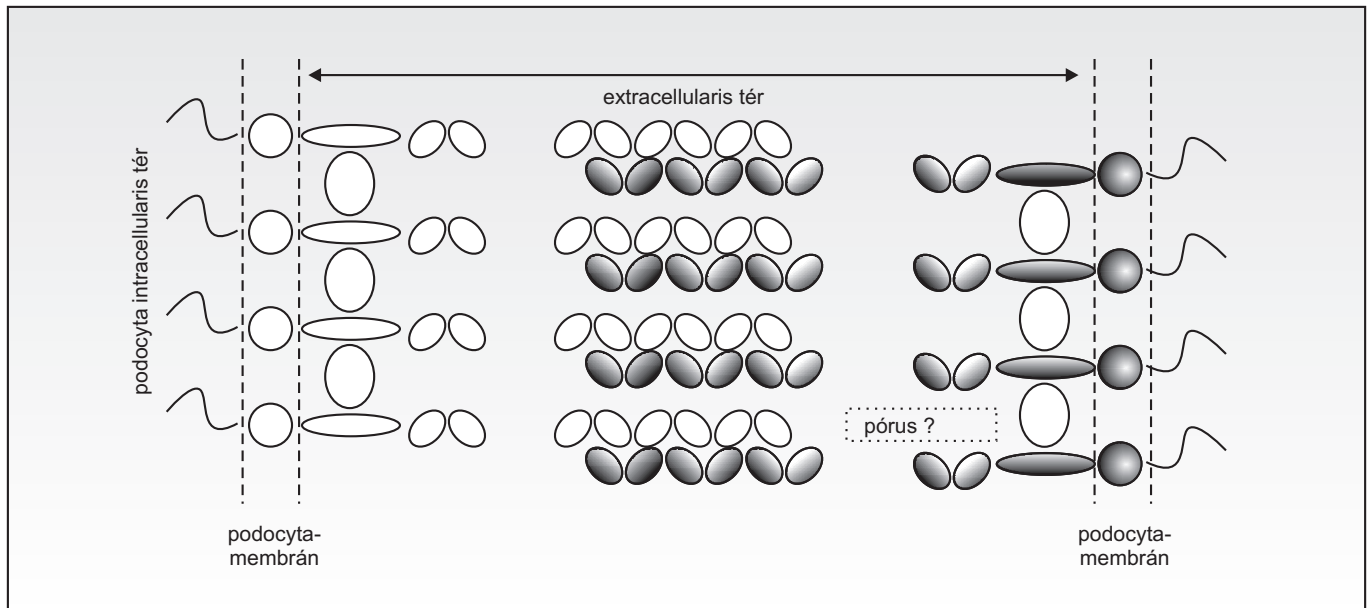
Rövidítések: FN: fibronectin, IgX: IgG-szerű motívumok, N: N terminális, C: C terminális régió

gonyzása a catenin-ZO-1 struktúrán keresztül történik. Feltételezhető, hogy e szerkezet módosult sejtjunctiónak (zona adherens) felel meg (9).

A nephrinnek és P-cadherinnek a méretszelektív filtrációs barrierben kölcsönösen betöltött szerepe még nem minden tekintetben tisztázott. Így a nephrin ellen irányuló monoclonalis ellenanyag proteinúriához és a nephrinnek elektronmikroszkóposan kimutatható extracellularis redistribúciójához vezet (10, 11). Ugyancsak csökken a nephrin mRNS és kimutat-

ható a nephrin dyslocatiója a diaphragmából, valamint a kiterjedt lábnýúlványfúzió puromycin indukálta nephrosisban (10, 12). Ugyanakkor az ugyancsak masszív proteinúriával és diffúz lábnýúlványfúzióval járó passzív Heymann-nephritisben és TH1 indukálta nephritisben a nephrinexpresszió nem csökkent (12, 13). Ismert továbbá, hogy CNF-ben nem alakul ki szabályos podocytamembrán-struktúra és a proteinúria masszív. Másrészt CNF-ben nem hiányzanak az interdigitáló lábnýúlványok, melyeket többé-kevésbé szabályos junkcio-





7. ábra. A nephrinmolekulák kapcsolódása a podocytadiaphragmában. Zippzárszerű felépítés

nális, P-cadherint tartalmazó struktúrák alkotnak (8). Feltételezik, hogy a P-cadherin szükséges az interdigitáló junctiók kialakításához, mely nephrin hatására alakul valódi diaphragmává (13).

A nephrin működésének szabályozásában az ún. CD2-asszociált protein (CD2AP) játszhat további szerepet. Ez a T-sejtekben is kimutatható fehérje a nephrinnel co-immunoprecipitálható. A CD2AP-nek a lymphocytákban a T-sejt-receptor (TCR) internalizációjában van szerepe. E molekula valószínűleg az összeköttetést biztosítja, illetve szignáltransduktióban vesz részt a cytoskeleton és a nephrin között. A hagyományos „szűrőfunkció” (=pórus) helyett helyesebb a nephrin-CD2AP protein komplexet egyfajta sensornak („flowmeter”) tekinteni, mely az átáramló anyagok mennyiségét, minőségét érzékeli és továbbítja az intracelluláris jelátviteli rendszerhez (2, 14, 15).

A finn típusú nephrosisnál gyermekkorban lényegesen gyakoribb a focalis segmentalis glomerulosclerosis (FSGS). E szövettani diagnózis számos, különböző etiológiájú kórképet takar. Az utóbbi néhány évben a familiáris formák kutatásában áttörés következett be, aminek jelentőségét csak most kezdjük felismerni. A szteroidrezisztens FSGS kezelésében ugyanis hagyományosan masszív immunosuppresszív terápiával (nagy dózisú szteroid, cyclophosphamid, cyclosporin-A) próbálkozunk, ami az esetek mintegy 20–40%-ában legalább parciálisan remisszióhoz vezet. Ugyanakkor, bár még nincsenek nagy felmérések, az esetek nem elhanyagolható része minden bizonnyal genetikai háttérre vezethető vissza. Nem tudjuk ma még, de kétséges, hogy ilyen esetben hatásos-e az immunosuppresszív kezelés, ezért a kórkép molekuláris genetikai diagnosztikájának mielőbbi meghonosítására és nemzetközi összefogásban készülő multicentrikus vizsgálatokra van szükség.

Az ismert mutációk: az autosomalis recesszív formát az NPHS2 gén mutációja okozza (1q25-q31). A génproduktum a 383 aminosavból álló podocin, mely integráns membránfehér-

je. Pontos szerepe nem ismert, feltételezik, hogy mechanoreceptorként működik (16, 17).

Az FSGS autosomalis domináns formáját az ACTN4 gén mutációja okozza (19q13.1), mely az  $\alpha$ -aktinin kódolásáért felelős. Utóbbi fehérje az aktinfilamentumok összekapcsolására szolgál (18).

**A CYTOSKELETON: KAPCSOLAT A GLOMERULARIS BASALIS MEMBRÁNNAL ÉS A LÁBNYÚLVÁNY-FÜZŐVEL** A podocyták nyúlványainak váza microtubulusokból, illetve actintartalmú kötegekből állnak. E kötegek részben a podocytadiaphragmához, részben a basalis membránhoz kapcsolódnak.

A kapcsolódás a podocytadiaphragmához a ZO1 kapcsoló fehérjén, cateninen és a CD2 asszociált proteinen (CD2AP) keresztül, a basalis membránhoz integrineken és dystroglycanokon keresztül történik. Az integrinkomplexek vinculinból, paxillinból, talinból és  $\alpha$ 3- $\beta$ 1-integrin-dimerekből állnak, melyek a kollagén IV  $\alpha$ 3-,  $\alpha$ 4- és  $\alpha$ 5-láncjaihoz, valamint laminin 11-hez kapcsolódnak (9, 14, 19). A dystroglycankomplex felépítése is ismert: cytoplasmaticus kapcsoló fehérjéje az urotrophin, további része a transzmembrán  $\beta$ -dystroglycan és az extracelluláris mátrixhoz kapcsolódó  $\alpha$ -dystroglycan, mely az agrin és az  $\alpha$ 5-laminin-láncok receptora (20-22).

Fentieket elegánsan bizonyítják egyes integrin fehérjékre géniütött (knockout) egérmodellekben kialakuló morfológiai és funkcionális eltérések (14, 23, 24). Így például az  $\alpha$ 5-laminin géniütött egérben nem alakul ki szabályos basalis membrán-lábnnyúlvány szerkezet, mivel a cytoskeleton lehorogonyzásához szükséges struktúrák hiányoznak (23). Ugyancsak példa a basalis membrán-sejtkapcsolódás hibájára a Col4a3 géniütött egérben kialakuló Alport-szindrómában észlelhető lábnnyúlvány-füzió. E modellben a basalis membrán IV típusú kollagéntje  $\alpha$ 1- és  $\alpha$ 2-láncokat tartalmaz  $\alpha$ 3- és  $\alpha$ 5-láncok helyett (25, 26). Felteszik hogy a másodlagos podocytaltérítések hátterében a rossz minőségű kollagén és a

podocytaikat lehorgonyzó struktúrák (integrinek) közötti kapcsolat zavara áll.

A dystroglycanok szerepére utal minimal change nephrosisban, hogy relapszus alkalmával, az  $\alpha$ - és  $\beta$ -dystroglycan-tartalom szignifikánsan csökkent, szteroidkezelést követően pedig normalizálódik (22).

E bonyolult kapcsolatok biztosítják egyrészt a basalis membrán–podocyta egység integritását, másrészt szerepük lehet a jelátvitelben, amennyiben a külső jelekre a cytoskeleton működésének változása (pl. contractió) következhet be.

**ANGIOTENZIN-II ÉS A PODOCYTA: A PROTEINURIA ELLENI KEZELÉS CÉLPONTJA** Régóta ismert az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gátlók hatása a glomerularis hemodinamikára, ami például arteria renalis stenosis kimutatására diagnosztikusan is felhasználható (pharmacoscintigraphia). Számos klinikai vizsgálat alapján a diabeteses nephropathia, illetve a proteinúriával járó glomerularis betegségek progressziójának lassítására az ACE-gátlók igen hatásosak. Ugyanakkor az ACE-gátlók a glomerularis filtrációs barrier tulajdonságait is képesek befolyásolni, és ez a hatás független a hemodinamikai hatásoktól, mediálása pedig az AT1-receptoron keresztül történik (27).

Immunhisztológiai módszerekkel és funkcionális vizsgálatokkal AT1-receptorok mutathatók ki a podocyta felszínén. AT-II hatására a membrán depolarizációja következik be, az intracellularis kalciumkoncentráció pedig megemelkedik. A kalciumbeáramlás valószínűleg a nemselektív kationcsatornákon keresztül történik (28). A dihydropiridin típusú kalciumantagonisták, melyek a feszültségfüggő kalciumcsatornákat gátolják nem rendelkeznek proteinúriát gátló hatással (29, 30). A mechanizmus további részletei még nem ismertek. Bizonyos, hogy az AT-II nem befolyásolja közvetlenül a podocyta kontraktilis apparátusát. Számos kísérletes eredmény erősíti azt a feltevést, hogy közvetlen, a podocytaon kifejtett hatásról van szó. Kísérletes modellekben, így passzív Heymann-nephritisben (31), adriamycin-nephropathiában (32) az ACE-gátlók kivédtek a glomerularis struktúrák AT-II okozta károsodását. Hasonló védőhatást írtak le AT2-receptor-antagonistával kapcsolatban is (33).

Az AT-II vesekárosító hatását részben a TGF- $\beta$ -termelés indukálásával is kifejezheti. Kóros állapotokban a podocytaokban megemelkedik a TGF- $\beta$ -receptorok szintje, emellett fokozódik a TGF- $\beta$ -termelés is. A TGF- $\beta$  pedig apoptosist indukál a podocytaokban (34, 35).

**PODOCYTAKÁROSODÁS ÉS SEGMENTALIS GLOMERULOSCLEROSIS** A másodlagos glomerulosclerosis-hoz vezető okok egy része a mesangialis sejtek proliferációján, a mesangialis matrix felszaporodásán keresztül fejti ki káros hatását. Ugyanakkor újabb állatkísérletes adatok mellett szólunk, hogy bizonyos állapotokban a podocyta-károsodás az elsődleges, amit kapillarisadhaesia, az interstitium felé történő filtráció, majd focalis és segmentalis sclerosis követ. Ilyen mechanizmus vezet glomerulosclerosis-hoz a 2-es típusú diabeteses patkánymodellben (a Zucker patkány modellben) (36, 37) és feltehetően humán 2-es típusú diabetesben (38).

*Összefoglalva:* Az újabb ismeretek alapján a podocyta a kulcsszereplő a glomerularis filtráció integritásának és szelektivitásának fenntartásában. A progresszív veseelégtelenség podocyta betegségnek is tekinthető. A hereditaer nephropathiák kapcsán megismert mechanizmusok segíthetnek az egyéb kórállapotokban kialakuló proteinuria mechanizmusának megismerésében. Az újabb ismeretek birtokában elengedhetetlen a hagyományos szövettani feldolgozás mellett a gyakoribb hereditaer nephropathiák rutinszerű molekuláris genetikai diagnosztikai hátterének megteremtése.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.** A munka a Tét D 11/2001, OTKA T-031986 és ETT 299/2000 pályázatok támogatásával készült.

Az 1., 2. és 3. ábra elektronmikroszkópos felvételeit Dr. Kaszás Ilona bocsátotta rendelkezésre

## IRODALOM

1. Rodewald R, Karnovsky MJ. Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. *J Cell Biol* 1974; 60:423-33.
2. Endlich K, Kriz W, Witzgall R. Update in podocyte biology. *Corr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 331-340.
3. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1:575-582.
4. Holthöfer JA, Ahola H, Solin ML, et al. Nephrin localizes at the podocyte filtration slit area and is characteristically spliced in the human kidney. *Am J Pathol* 1999; 155:1681-1687.
5. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, et al. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:7962-7967.
6. Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2440-2445.
7. Lenkkeri U, Antignac C, Kashan CE, et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish-type (NPHS1) and characterisation of mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 64:51-61.
8. Ruotsalainen V, Patrakka J, Tissari P, et al. Role of nephrin in cell junction formation in human nephrogenesis. *Am J Pathol* 2000; 157:1905-1916.
9. Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P: the glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1-8.
10. Kawashi H, Koike H, Kurihara H, et al. Cloning of rat nephrin: expression in developing glomeruli and in proteinuric states. *Kidney Int* 2000; 57:1949-1961.
11. Topham PS, Kawashi H, Haydar SA et al. Nephritogenic mAb 5-1-6 is directed at the extracellular domain of nephrin. *J Clin Invest* 1999; 104:1559-1566.
12. Luimula P, Ahola H, Wang SX, et al. Nephrin in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 2000; 58:1461-1468.
13. Kawashi H, Koike H, Shimizu F: nephrin is essential for barrier function of slit diaphragm (SD), but not for the maintenance of structural integrity of SD (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:508A-509A.

14. Saleem MA, Ni L, Witherden I, Tryggvason K, et al. Co-localization of nephrin, podocin, and the actin cytoskeleton: evidence for a role in podocyte foot process formation. *Am J Pathol* 2002; 161:1459-1466.
15. Shih NY, Li J, Karpitsky V, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999; 286:312-315.
16. Fuchshuber A, Jean G, Gribouval O, et al. Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2155-2158.
17. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2 encoding the glomerular protein podocin is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24:349-354.
18. Kaplan C, Kim S, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding  $\alpha$ -actinin-4 causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251-256.
19. Kreidberg JA, Symons JM. Integrins in kidney development, function and disease. *Am J Physiol* 2000; 279: F233-F242.
20. Durbeej M, Henry MD, Campbell KP. Dystroglycan in development and disease. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 594-601.
21. Raats CJ, van den Born J, Bakker MA, et al. Expression of agrin, dystroglycan and utrophin in normal renal tissue and in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2000; 156: 1749-1765.
22. Regele HM, Filipovic E, Langer B, et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:403-412.
23. Miner JH, Li C. Defective glomerulogenesis in absence of laminin 5-a demonstrates a developmental role for the kidney glomerular basement membrane. *Dev Biol* 2000; 217: 278-289.
24. Noakes PG, Miner JH, Gautam M, et al. The renal glomerulus of mice lacking s-laminin/laminin  $\beta$ 2: nephrosis despite molecular compensation by laminin  $\beta$  1. *Nat Genet* 1995; 10:400-406.
25. Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, et al. Integrin  $\alpha$ 1- $\beta$ 1 and transforming growth factor-  $\beta$ 1 play distinct roles in Alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. *Am J Pathol* 2000; 157:1649-1659.
26. Miner JH. Renal basement membrane components. *Kidney Int* 1999; 56:2016-2024.
27. Lapinsky R, Perico N, Remuzzi A, et al. Angiotensin II modulates glomerular capillary permselectivity in rat isolated perfused kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 653-660.
28. Nitschke R, Henger A, Ricken S, et al. Angiotensin II increases the intracellular calcium activity in podocytes of the intact glomerulus. *Kidney Int* 2000; 57:41-49.
29. Gouasch A, Parham M, Zayas CF, et al. Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin dependent diabetes, diabetes mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 793-796.
30. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1997; 54: 889-896.
31. Remuzzi A, Manaci N, Bonassi ME, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents loss of glomerular hydraulic permeability in passive Heymann nephritis. *Lab Invest.* 1999; 79:1501-1510.
32. Wapstra FH, Navis GJ, Van Goor H, et al. ACE inhibition preserves heparan sulfate proteoglycans in the glomerular basement membrane of rats with established adriamycin nephropathy. *Exp Nephrol* 2000; 9:21-27.
33. Cao Z, Bonnet F, Candido R, et al. Angiotensin type 2 receptor antagonism confers renal protection in a rat model of progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1773-1787.
34. Sayers R, Kalluri R, Rodgers KD, et al. Role of transforming growth factor  $\beta$ 1 in Alport renal disease progression. *Kidney Int* 1999; 56: 1662-1673.
35. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF- $\beta$  and Smad7. *J Clin Invest* 2001; 108: 807-816.
36. Joles JA, Kunter U, Janssen U, et al. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:669-683.
37. Coimbra TM, Janssen U, Gröhne H-J, et al. Early events leading to renal injury in obese Zucker (fatty) rats with type II Diabetes. *Kidney Int* 2000; 57:167-182.
38. Lemley KV, Blouch K, Abdullah I, et al. Glomerular permselectivity at the onset of nephropathy in type II diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2095-2105.



# Endotheldysfunctio kimutatása essentialis hypertoniában laser-Doppler-áramlásméréssel

## *Assessment of endothelial dysfunction in essential hypertension by laser Doppler flowmetry*

Farkas Katalin, Kolossváry Endre, Járai Zoltán, Farsang Csaba  
Szent Imre Kórház, I.sz. Belgyógyászat, Budapest

Levelezési cím:

Farkas Katalin

Főv. Önk. Szent Imre Kórház Rendelőintézet, I. sz. Belgyógyászati Osztály, I. sz. Belgyógyászat  
1114 Budapest, Tétényi u.12-16.

---

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az endotheldysfunctio a cardiovascularis betegségek patogenezisében jelentős szerepet játszik, ezért korai kimutatásának nagy jelentősége lehet a betegek kezelésében. A vizsgálat célja az endothelfunkció neminvaszív vizsgálata volt essentialis hypertoniában és nem hypertoniás kontrollcsoportban. A szerzők 20 essentialis hypertoniás és 20 nem hypertoniás kontrollcsoportban laser-Dopplerrel mérték az alkaron a postocclusiv reaktív hyperaemiát (PORH), illetve az iontophoresissal az alkar bőrébe vitt acetilkolin (ACh) és nitroprussid Na (NP) mikrocirkulációra gyakorolt hatását. Mindkét csoportban mérték a von Willebrand-faktor (vWF) szintjét és aktivitását, mely az endothelkárosodás korai markere. A PORH átlagos csúcsértéke a hypertoniás csoportban  $302 \pm 137\%$ , a kontrollcsoportban  $454 \pm 162\%$  volt ( $p < 0,01$ ). Az ACh két dóziséval kiváltott átlagos áramlásfokozódás a hypertoniás csoportban  $203 \pm 187\%$  és  $537 \pm 283\%$ , a kontrollcsoportban  $480 \pm 410\%$  és  $848 \pm 476\%$  volt ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Az NP két dóziséval kiváltott, endotheltől független vasodilatatio nagyságában ( $328 \pm 28\%$  és  $686 \pm 326\%$ , illetve  $395 \pm 293\%$  és  $807 \pm 386\%$ ) a két csoport között szignifikáns eltérés nem volt észlelhető. A vWF-szint, illetve -aktivitás a hypertoniás csoportban  $144 \pm 54\%$  és  $93 \pm 16\%$  volt, a kontrollcsoportban  $84 \pm 26\%$  és  $64 \pm 19\%$  ( $p < 0,05$ ; NS). Az eredmények alapján essentialis hypertoniás betegekben a bőr mikrocirkulációjának noninvaszív vizsgálatával igazolható volt az endotheldependens vasodilatatio szignifikáns csökkenése. A normálértékek pontos meghatározása további nagyobb populáción nyert adatok birtokában lesz lehetséges.

**Kulcsszavak:** acetilkolin, endothel funkció, essentialis hypertonia, laser Doppler áramlásmérés, von Willebrand faktor

**SUMMARY** Endothelial dysfunction has a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis. The aim of the study was the noninvasive investigation of the endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension and in normotensive control subjects. The effect of two consecutive doses of acetylcholine (ACh) and that of sodium nitroprusside (SNP) on the skin microcirculation, thereafter the postocclusive reactive hyperaemic response (PORH) were measured in 20 patients with essential hypertension (EHT) and also in 20 control normotensive healthy subjects (NT). The plasma von Willebrand factor (vWF) level and activity, markers of early endothel damage were determined in both groups. The average peakflow in PORH was  $302 \pm 137$  ( $x \pm SD$ ) % in EHT group and  $454 \pm 162\%$  in NT group ( $p < 0,01$ ). The average hyperaemic response to the two doses of ACh iontophoresis was  $203 \pm 187\%$  and  $537 \pm 283\%$  in EHT group and  $480 \pm 410\%$  and  $848 \pm 476\%$  in NT group ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). The endothelium-independent vasodilation after two doses of SNP was  $328 \pm 28\%$  and  $686 \pm 326\%$  in EHT group and  $395 \pm 293\%$  and  $807 \pm 386\%$  in NT group (NS). The vWF level and activity were  $144 \pm 54\%$  and  $93 \pm 16\%$  in EHT group and  $84 \pm 26\%$  and  $64 \pm 19\%$  in NT group, respectively ( $p > 0,05$ ; NS). The noninvasive assessment of skin microcirculation by laser Doppler flowmetry confirm the significant decrease of endothel dependent vasodilation in essential hypertension. The definition of normal and pathological values needs further investigation on a larger population.

**Key-words:** acetylcholine, endothelial function; essential hypertension; laser Doppler flowmetry; von Willebrand factor

**BEVEZETÉS** Az érrendszer belső felületét képező endotheliumot hosszú évtizedekig csak a keringő vért és az érfal simaizomrétegét elválasztó sejtsornak tekintette az orvostudomány. 1980-ban jelent meg *Furchgott és Zawadzki* később Nobel-díjjal jutalmazott közleménye (1), mely az érfali simaizomsejtek relaxációjában az endothel központi szerepét igazolta. Az elmúlt húsz év során elvégzett vizsgálatok bizonyították, hogy az endothelium nemcsak egy barrier, hanem endothelszerv, mely kontrollálja a thrombosis és thrombolysis, valamint a vérlemezke és leukocytaadhaesio folyamatát, szabályozza a normális vascularis tónust. A vascularis homeostasis megbomlása, vagyis az endotheldysfunctio vasoconstrictióhoz, fokozott thrombosiskészséghez és az érfali simaizomsejtek proliferációjához vezethet, melyek következményeként olyan kóros állapotok alakulnak ki, mint az atherosclerosis és a hypertonia. A rizikófaktorokkal rendelkező, de még tünetmentes fiatalokon kimutatott endotheldysfunctio alátámasztja, hogy ez a működési zavar megelőzi az anatómiai elváltozások kialakulását és elindítója lehet az úgynevezett vascularis remodelling folyamatának.

Az endothelfunkció megítélésének egyik lehetséges módja az endothel által kiválasztott anyagok mennyiségének mérése. Kísérletes körülmények között az NO-termelés mérésének vizsgálata a leggyakrabban alkalmazott eljárás. A klinikai vizsgálatokban a különböző farmakológiai vagy fiziológiai tesztek hatására létrejövő vasodilatáció mérése terjedt el. A alkalmazott tesztől függően a kialakuló vasodilatatio endothel működésétől függő, azaz endotheldependens, vagy független, endothelindependens lehet. Endotheldependens vasodilatatiót váltanak ki a receptorokon ható anyagok (pl. acetilkolin, bradikinin) és a shear stress. Endothelindependens vasodilatatiót okoznak az exogén NO-donorok, illetve a közvetlenül a simaizomsejtre ható szerek (pl. nitroglicerín, nitroprusszid, papaverin).

A klinikai vizsgálatokban ma elterjedten alkalmazott neminvaszív eljárás az a. brachialis ultrahangvizsgálata, melynek során a shear stress okozta áramlásfüggő vasodilatatiót (flow mediated dilatation – FMD) vizsgálják (2). Az alkar 3–5 perces suprasistolés kompresszióját követően mérik duplex ultrahang segítségével az a. brachialis átmérőjének változását, mely a felső végtag megnövekedett áramlásának következtében jön létre. In vivo kísérletek igazolták, hogy az a. brachialis dilatációjának mértéke arányos az endothel NO-termelésével.

A neminvaszív, objektív, jól reprodukálható mérési eljárások kutatása során fejlesztették ki a laser-Doppler- (LD-) áramlásmérést. Az új in vivo technikát 1975-ben *Stern* közölte, majd 1977-től *Holloway és Watkins* közleménye (3) nyomán széles körben elterjedt a klinikai vizsgálatokban. A mérési eljárás a Doppler-elven alapszik. A leggyakrabban alkalmazott frekvencia 633 és 810 nm között van, ez kb. 1–1,5 mm mélyre hatol, ebben a mélységben a nutritív kapillárisok illetve a termoregulator shuntok áramlása vizsgálható.

A LD lehetőséget nyújt iontophoresissal a bőrbe juttatott anyagok mikrocirkulációra gyakorolt hatásának közvetlen mérésére (4–6). Az iontophoresissal a bőr kis területére bejutatott acetilkolin (ACh) hatására lokális vasodilatatio jön létre és LD-mérőfejjel a következményes áramlásfokozódás detektálható, ily módon a vizsgálat lehetőséget nyújt az endothelfüggő vasodilatatio vizsgálatára szisztémás hatás nélkül,

noninvaszív módon. Az endotheldependens vasodilatatio összehasonlítható a nitroprussid-Na (NP) endothelindependens simaizomrelaxációt okozó hatásával. A LD-rel végzett alkari postocclusiv reaktív hyperaemia teszt az FMD-vizsgálathoz hasonlóan alkalmas az endothelfunkciótól függő vasodilatatio mérésére, de az arteriolák, illetve kapillárisok szintjén (7).

Vizsgálatunk célja az volt, hogy megállapítsuk, kimutatható-e különbség essentialis hypertoniás betegek (EHT) és nem hypertoniás kontrollszemélyek (NT) laser-Dopplerrel mért endotheldependens vasodilatációjában.

A vizsgálatot a kórház helyi Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága engedélyezte.

**BETEGEK ÉS MÓDSZER** A vizsgálatban a Szent Imre Kórház I. sz. Belosztályán hypertonia miatt kivizsgálás alatt álló betegek vettek részt. Háromnapos gyógyszermentes periódust követően vércukor-, koleszterin-, triglicerid-, HDL-koleszterin-, húgysav- és von Willebrand faktor- (vWF-) szint és -aktivitás mérése céljából vérével történt, majd ugyanezen a napon végeztük el az LD-vizsgálatot. Kizárási kritérium volt a dohányzás (napi 5 cigaretta fölött), a diabetes mellitus és a jelentősen emelkedett szérumszint (>7 mmol/l).

A vizsgálatban 20 essentialis hypertoniás beteg (EHT) és 20 nem hypertoniás kontrollszemély (NT) vett részt. A két csoport adatai az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat. A vizsgált csoportok adatai

	EHT csoport	NT csoport
N	20	20
Kor (év)	54±12	46±10
Nő/férfi	11/9	9/11
Systolés vérnyomás (Hgmm)	152±16	118±9***
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	87±10	71±6***
Hypertonia időtartama (év)	9±11	–
Testsúly (kg)	76±15	75±10
Vércukor (mmol/l)	5,51±1,39	5,05±0,90
Koleszterin (mmol/l)	5,4±1,04	5,77±1,08
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,07±0,28	1,28±0,3
Triglicerid (mmol/l)	1,69±0,89	1,56±0,98
Húgysav (μmol/l)	280±106	292±76
***	szignifikáns különbség (p<0,001) az EHT és NT csoport között	

**VIZSGÁLATI PROTOKOLL** Az LD-méréseket a Periflux 5001 laser-Doppler-készülékkel (Perimed, Svédország) és a Perilont (PF480-1) mikrofarmakológiai rendszerrel végeztük. A számítógépen rögzített görbéket a Perisoft for Windows software alkalmazásával értékeltük.

A LD vizsgálatot  $24 \pm 1$  °C hőmérsékletű vizsgáló helyiségben végeztük,  $11^h$  és  $13^h$  között. A beteg 30 perces vízszintes nyugalmi állapotát követően a bal karon megmértük a vérnyomást és a pulzust, majd a következő vizsgálatokat végeztük el:

- Iontophoresissal a bőrbe juttatott acetilkolin (ACh) hatásának mérése:

A PeriIont mikrofarmakológiai rendszer gyógyszeradagoló elektródáját feltöltöttük 0,14 ml 1%-os ACh (Acetilcholin chlorid, Clinalfa AG.) oldattal, majd a fűthető speciális LD-mérőfejjel együtt a jobb alkar tenyéri oldalán rögzítettük. Az áramkör zárása céljából az ún. diszperzív elektródot az előzőtől kb. 10 cm-re az alkar bőréhez ragasztottuk. A gyógyszeradagoló elektródától 4 cm-re egy standard LD-mérőfejet helyeztünk el kontroll céljából. Az iontophoresis helyén a bőr lokális hőmérsékletét állandó 32 °C-on tartottuk. A nyugalmi áramlás rögzítését követően (1 perc) az ACh két dózist alkalmaztunk (0,1 mA 30 s, illetve 0,16 mA 30 s), folyamatosan rögzítve a hyperaemiás görbét.

- Iontophoresissal a bőrbe juttatott nitroprussid Na (NP) hatásának mérése:

A vizsgálatot az ACh vizsgálatot követően végeztük el, annak helyétől legalább 4 cm-re. Egy új gyógyszeradagoló elektródát feltöltöttünk 0,14 ml 1%-os NP oldattal (Nitropress, Abbott) és az előzőekben leírtaknak megfelelően a nyugalmi áramlás rögzítése után a NP két dózisának (0,1 mA 20 s, illetve 0,1 mA 30 s) hatását rögzítettük.

Az iontophoresis során a választott alacsony áramerősséget a betegek jól tolerálták.

- Postocclusiv reaktív hyperaemia teszt (PORH).

A LD-vizsgálófejet a könyök alatt 10 cm-rel a bal alkar hajlító oldalán a bőrön rögzítettük. 1 percig regisztráltuk a nyugalmi áramlást (RF). A bal felkaron elhelyezett mandzsetta segítségével 220 Hgmm-es nyomással artériás occlusiót hoztunk létre 3 percig. A lezorítás felengedését követően regisztráltuk az áramlási görbét amíg az áramlás a hyperaemiás csúcsot (PF) követően visszatért az eredeti nyugalmi értékre. Egyidejűleg a jobb alkaron elhelyezett LD-mérőfej szolgált a mérés kontrolljaként.

Az LD készülék által kibocsátott monokromatikus laser fény a szövetben részben elnyelődik, részben visszaverődik. A mozgó vörösvértestekről visszaverődő fényhullám frekvenciája a Doppler-elvnek megfelelően megváltozik és a visszaverődő LD-jel frekvenciaváltozása arányos a megvilágított szövetrészletben mozgó vörösvértestek számával és áramlási sebességével. A kapott LD-jel szemikvantitatív, a feszültségváltozást az európai konszenzusnak megfelelően (European Laser Doppler Users Groups, London 1992) perfúziós egységben (PU) fejezzük ki. A készülék kalibrálását colloid latex részecskéket tartalmazó ún. motility standard oldattal végezzük (a standard értéket a részecskék Brown féle mozgása szolgáltatja). Mivel a kapott jel abszolút értelemben nem fejezi ki a bőr áramlását (ehhez a készüléket élő szövethez kellene kalibrálni) a bőrkeringés változását az átlagos nyugalmi áramlási értékhez viszonyítva értékeljük. A LD-áramlásmérés reprodukálhatóságát stabil emulzióban vizsgálva a variációs koeffi-

ciens kb. 6% volt. A humán vizsgálatokban a módszer variabilitása 20–21% (4, 7). Saját laboratóriumunkban az egymást követő napokon végzett mérések (3 egyén) variabilitása 12–21% volt.

A plazma-vWF-szintet immunturbidimetriás módszerrel (STA-LIATEST® vWF), a ristocetin kofaktor aktivitást agglutinációs módszerrel (Von Willebrand Reagent, Dade Behring) határoztuk meg.

**STATISZTIKA** Minden eredményt átlag  $\pm$  SD kifejezésben adtunk meg. Az esetszámnak megfelelően nonparametrikus tesztek alkalmaztunk. A hypertoniás és kontrollcsoport összehasonlítását a Mann-Whitney U teszttel végeztük. Az iontophoresis és PORH-teszt értékelése a Friedman ANOVA módszerrel történt. A különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha  $p < 0,05$ . A statisztikai analízist a Statistica for Windows programmal végeztük.

## EREDMÉNYEK

*Nyugalmi bőráramlás.* A nyugalmi áramlásban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

*Acetilkolin hatása (2. táblázat).* Az ACh iontophoresis mindkét csoportban szignifikáns, dózisfüggő áramlásfokozódást váltott ki, de a vasodilatatio az ACh mindkét dózisának hatására szignifikánsan kisebb volt az EHT-csoportban a NT-csoporthoz viszonyítva ( $p < 0,05$ ).

2. táblázat. A bőrvérkeringés változása acetilkolin-iontophoresis hatására

	EHT csoport	NT csoport
Nyugalmi áramlás (PU)	$7,22 \pm 3,04$	$6,27 \pm 2,91$
Csúcsáramlás ACh1 (PU)	$22,87 \pm 21,52$	$32,55 \pm 23,27$
Csúcsáramlás ACh1 (%)	$203 \pm 187$	$480 \pm 410^{**}$
Csúcsáramlás ACh2 (PU)	$45,09 \pm 25,95$	$55,62 \pm 33,82$
Csúcsáramlás ACh2 (%)	$537 \pm 283$	$848 \pm 76^*$

Szignifikáns különbség az EHT és NT csoport között: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

A Csúcsáramlás ACh1, illetve ACh2 az acetilkolin első és második (nagyobb) dózisának hatására kialakult hyperaemia legmagasabb 2 secundumának átlagértéke perfúziós egységben illetve a nyugalmi áramlás százalékában kifejezve.

*Nitroprussid Na hatása.* A NP-iontophoresis eredményét a 3. táblázatban tüntettük fel. A NP kiváltotta áramlás fokozódás alacsonyabb volt az EHT-csoportban, de a vasodilatatio mértékébe nem volt szignifikáns különbség a kontrollcsoport-hoz képest.



3. táblázat. A bőrvérkeringés változása nitroprussid Na-  
iontophoresis hatására

	EHT csoport	NT csoport
Nyugalmi áramlás (PU)	8,31±4,02	7,89±4,15
Csúcsáramlás SNP1 (PU)	37,39±34,57	38,57±32,05
Csúcsáramlás SNP1 (%)	328±228	395±293
Csúcsáramlás SNP2 (PU)	69,68±57,68	66,7±36,79
Csúcsáramlás SNP2 (%)	686±326	807±386

A Csúcsáramlás SNP1, illetve SNP2 az nitroprussid Na első és második (nagyobb) dózisének hatására kialakult hypereamia legmagasabb 2 secundumának átlagértéke perfúziós egységben, illetve a nyugalmi áramlás százalékában kifejezve.

*Postocclusiv reaktív hyperaemia.* Az a. brachialis 3 perces leszorítása a mandzsetta felengedését követően szignifikáns áramlásfokozódást váltott ki a bőr mikrokeringésében. A vasodilatatio szignifikánsan alacsonyabb volt az EHT-csoportban a NT-csoportéhoz viszonyítva. A leszorítás alatt mért, ún. biológiai zéró átlag értékében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (4. táblázat).

*Von Willebrand faktor szint és aktivitás.* A vWF-szint szignifikánsan magasabb volt az EHT-csoportban (144±54%) az NT-csoportéhoz (93±16%) viszonyítva. A ristocetin kofaktor aktivitás magasabb volt az EHT-csoportban (84±26%) az NT-

4. táblázat. A bőrvérkeringés változása 3 perces artériás  
leszorítást követően (PORH-teszt)

	EHT csoport	NT csoport
Nyugalmi áramlás (PU)	10,45±4,08	8,46±2,18
Biológiai zéró (PU)	3,72±0,73	3,39±0,67
Csúcs áramlás (PU)	39,23±20,97	45,29±13,40
Csúcs áramlás (%)	302±137	454±162**
Csúcsig eltelt idő (s)	9,00±3,71	11,18±4,06*

Szignifikáns különbség az EHT és NT csoport között: \*  
p<0,05, \*\*p<0,01

Biológiai zéró: a bőr véráramlás az artériás leszorítás alatt. A csúcsáramlás a leszorítás felengedését követően kialakult hypereamia legmagasabb 2 secundumának átlagértéke perfúziós egységben, illetve a nyugalmi áramlás százalékában kifejezve. Csúcsig eltelt idő: a leszorítás felengedésétől a maximális vasodilatációig eltelt idő.

csoportéhoz (64±19%) képest, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Nem találtunk szignifikáns korrelációt a vWF-szint és az LD-paraméterek, a vérnyomás, az életkor és a hypertonia fennállása között.

**MEGBESZÉLÉS** Az endotheldysfunctio jelenlegi tudásunk szerint fontos szerepet játszik a későbbi főbb cardiovascularis események patogenezisében, az endothelfunkció megítélése ezért nagy jelentőségű lehet a vascularis események primer prevenciója szempontjából. A laser-Dopplerrel végzett vizsgálataink igazolták, hogy essentialis hypertoniában az alkar bőrének mikrocirkulációjában endotheldysfunctio mutatható ki. Az iontophoresissal a bőrbe juttatott ACh és az átmeneti artériás oclusio hatására létrejövő vasodilatációs válasz egyaránt csökkent essentialis hypertoniában. Az ACh vasodilatációs hatását egy többlépcsős folyamat eredményeként fejt ki. Az ACh az érbe jutva kötődik az endothelsejtek muscarinoid receptorához, ez speciális G proteinek aktiválása révén fokozza az L-Argininből az NO képződését. Az NO átdifundálva az intercellularis résen és az interstitialis basalmembránon, kötődik a simaizomsejtek cytosolban lévő guanilat-cikláz enziméhez. A következményes ciklikus GMP-szint fokozódása a simaizomsejt relaxációjához vezet (1, 8). Az ACh az NO-termelés fokozása mellett stimulálja a vasodilatator hatású prosztaciklin és az EDHF (endothel által kiváltott hiperpolarizáló faktor) felszabadulását is. A három vasodilatator mechanizmus jelentősége a bőr mikrocirkulációjában nem teljesen tisztázott, különösen a prostanoid mechanizmus jelentőségéről jelentek meg egymásnak ellentmondó közlemények, de mindhárom hatás az endothelsejt működéséhez kötődik (6, 9). Fontos kérdés az iontophoresis során alkalmazott áram, illetve a hordozóanyag hatásának problematikája. Transcutan elektromos stimulációval a bőrben sikerült vasodilatációt kiváltani, de az iontophoresisnál alkalmazottnál jóval nagyobb, fájdalmat kiváltó áramerősséggel. *Abou-Elenin és munkatársai* (10) azt igazolták, hogy az oldószerként alkalmazott NaCl-oldat csak elhanyagolható értágító hatással rendelkezik, és ugyanezt találtuk a saját laboratóriumunkban végzett vizsgálattal is. Más szerzőkhöz hasonlóan, a nem hypertoniás kontrollcsoportban az ACh és SNP által kiváltott endotheldependens és -nondependens maximális vasodilatatio egyaránt kb. 700–800% volt.

A postocclusiv reaktív hyperaemia az izomzatban részben endothelium mediálta reakció. A bőr mikrokeringésének vizsgálatában kevés információval rendelkezünk a pontos mechanizmust illetően. Vizsgálatunk szignifikánsan alacsonyabb választ igazolt az EHT-csoportban a kontrollszemélyekhez képest, ahol a maximalis vasodilatatio kb. 400% volt.

További vizsgálatokat igényel annak az értéknek a meghatározása, amely alatt egyértelműen csökkent endotheldependens vasodilatációról (EDV) beszélhetünk, humán vizsgálatokban már in vitro és in vivo is bizonyították hypertoniás betegekben az EDV csökkenését. In vitro zsírszövet-biopsiával nyert kis ereken, in vivo az alkar keringésének vizsgálatával, amely igazolta, hogy hypertoniásokban az intrarterialisan adott acetilkolin kiváltotta vasodilatatio csökkent, míg a nitroprussid Na okozta változatlan. Ezt az eltérést később hypertoniás egyének coronariakeringésében is igazolták. Az a. brachialisson végzett FMD-vizsgálat szintén csökkent

EDV-t igazolt mind essentialis, mind szekunder hypertoniában. A vizsgálatok túlnyomó részében a nitrát hatására kapott megtartott vasodilatatio arra utal, hogy hypertoniában az endotheldependens vasodilatatio jelentős mértékben nem károsodik, ezt saját vizsgálatunk is alátámasztja.

A bőr mikrocirkulációjában talált eltérések utalhatnak az érrendszer más területeinek elváltozására. Az a. brachialisson mért FMD és az ACh kiváltotta coronaria-áramlásváltozás között korreláció volt kimutatható (11), de nem rendelkezünk hasonló adatokkal a bőrkeringés és coronariakeringés vonatkozásában. A plazma-vWF-szint az endothelium károsodásának korai markere, mely az életkorral és a systolés vérnyomás emelkedésével nő. Az emelkedett vWF-szint mint prae-thromboticus állapot jelentős szerepet játszhat a hypertoniás betegek prognózisában (12, 13). Az általunk vizsgált hypertoniás betegek vWF-szintje szignifikánsan emelkedett volt a kontrollcsoportéhoz képest. Bár a betegcsoport kismértékben idősebb volt a kontroll csoportnál, a vWF és az életkor között ebben a kis populációban korreláció nem volt kimutatható, így az észlelt különbség elsősorban a hypertonia fennállásával magyarázható.

Az általunk alkalmazott LD-módszer neminvaszív, technikai kivitelezése könnyen elsajátítható, az áramlási görbék számítógéppel történő rögzítése és értékelése biztosítja a mérési eredmények objektív, vizsgálatól független értékelését. Több közlemény igazolta a módszer megfelelő reprodukálhatóságát a vizsgálati körülmények standardizálása és pontos betartása esetén. A mindennapi klinikai gyakorlat számára szükséges a normál és patológiás értékek meghatározása, melyhez további, nagyobb populáción végzett vizsgálatokra van szükség.

## IRODALOM

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
2. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
3. Holloway GA Jr, Watkins DW. Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J Invest Dermatol* 1977; 69:306-9.
4. Morris SJ, Shore AC, Tooke JE. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine and sodium nitroprusside in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:1337-1344.
5. Newton DJ, Khan F, Belch JF. Assessment of microvascular endothelial function in human skin. *Clinical Science* 2001; 101:567-572.
6. Berghoff M, Kathpal M, Kilo S, Hilz MJ, Freeman R. Vascular and neural mechanisms of ACh-mediated vasodilation in the forearm cutaneous microcirculation. *J Appl Physiol* 2002; 92:780-788.
7. Kubli S, Beranrd W, Dalle-Ave A, Feihl F. Reproducibility of laser Doppler Imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 640-648.
8. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526.
9. Khan F, Davidson NC, Littleford RC, Litchfield SI, Struthers AD, Belch JF. Cutaneous vascular responses to acetylcholine are mediated by a prostanoid-dependent mechanism in man. *Vasc Med* 1997; 2:82-86.
10. Abou-Elenin K, Xydakis A, Hamdy O, Economides PA, Horton ES, Veves A. The effect of aspirin and various iontophoresis solution vehicles on skin microvascular reactivity. *Microvascular Research* 2002; 63:91-95.
11. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-1241.
12. Lip GY, Blann AD, Edmunds E, Beevers DG. Baseline abnormalities of endothelial function and thrombogenesis in relation to prognosis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:35-41.
13. Kario K, Hoshida S, Matsuo T, Shimada K. Determinants of endothelial cell damage in the elderly hypertension: assessment by plasma von Willebrand factor. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000; 37:393-397.



# Amlodipin (Normodipine<sup>®</sup>) antihypertensív és antianginás hatásának vizsgálata

## *Evaluation of the antihypertensive and antianginal effects of amlodipine (Normodipine<sup>®</sup>)*

Kovács Péter<sup>1</sup>, Juhász Attila<sup>1</sup>, Farsang Csaba<sup>2</sup>, Préda István<sup>3</sup>, DeChâtel Rudolf<sup>4</sup>, Keltai Mátyás<sup>5</sup>, Karányi Zsolt<sup>1</sup>  
Debreceni Egyetem OEC, I. sz. Belklinika és Klinikai Farmakológiai Tanszék<sup>1</sup>, Debrecen,  
Szent Imre Kórház, I. sz. Belgyógyászat<sup>2</sup>, Budapest,  
Semmelweis Egyetem Kardiológiai és Belgyógyászati Klinika, II. sz. Belgyógyászat<sup>3</sup>, Budapest,  
Semmelweis Egyetem, I. sz. Belklinika<sup>4</sup>, Budapest,  
Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet<sup>5</sup>, Budapest

### Levezései cím:

Kovács Péter  
Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belklinika  
4012. Debrecen, Pf. 19.

**ÖSSZEFOGLALÁS** Szerzők 12 hetes nyílt, multicentrikus IV. fázisú vizsgálatot folytattak az amlodipinkezelés hatásossága, tolerálhatósága és a kezeléssel kapcsolatos compliance értékelése céljából 583 enyhe, közepesúlyos, vagy súlyos hypertóniában szenvedő betegen. A stabil angina pectorisszal is kezelték körében a heti anginaszám és sublingualis nitroglycerinigény változásának követésével az amlodipin antianginás hatását is értékelték. A kiindulási  $165,5 \pm 17,8$  /  $98,8 \pm 10,2$  Hgmm-es vérnyomás már 4 hét

**SUMMARY** A 12-week multicenter phase IV. open clinical trial was conducted involving 583 patients suffering from mild, moderate or severe hypertension, to evaluate the efficacy, tolerability and compliance of amlodipine treatment. Among patients suffering from stable angina as well, based on the weekly number of chest pains and the number of consumed sublingual nitroglycerin tablets, the antianginal effects of amlodipine was evaluated, too. Office blood pressure reduced significantly from  $165,5 \pm$

### VIZSGÁLATVEZETŐK

Dr. Liptay László, Központi Honvédkórház, I. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Pálossy Béla, Uzsoki Kórház, I. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Rónaszéki Aladár, Erzsébet Kórház, Kardiológia, Budapest; Dr. Landi Anna, Szent István Kórház, IV. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Regös László, Károlyi Sándor Kórház, II. Belgyógyászat, Budapest; Prof. dr. Préda István, HIETE, II. Belklinika, Budapest; Dr. Tóth Károly, Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórháza, Budapest; Dr. László Zoltán, Szent Borbála Kórház, Tatabánya; Dr. Karlócai Kristóf, Országos Korányi Tbc Intézet, Kardiológia, Budapest; Dr. Meskó Éva, Kistarcsa Kórház, II. Belgyógyászat, Kistarcsa; Dr. Dános Péter, MÁV Kórház, II. Belgyógyászat, Budapest; Dr. Dobos Jenő, Dr. Batthyány Strattmann Kórház, Belgyógyászat, Körmend; Dr. Poór Ferenc, Karolina Kórház, Kardiológiai Osztály, Mosonmagyaróvár; Dr. Csillag József, Csolnoky Ferenc Kórház, II. Belgyógyászat, Veszprém; Dr. Gattyán Annamária, Szent Pantaleon Kórház, Belgyógyászat, Dunaújváros; Dr. Rostás László, Somogy Megyei Tüdő És Szívkórház, Kardiológia, Mosdós; Dr. Józan Jilling Mihály, Tolna Megyei Önkormányzat Kórháza, I. Belgyógyászat, Szekszárd; Dr. Bartal Gábor, Dr. Kenessey Albert Városi Kórház, I. Belgyógyászat, Balassagyarmat; Dr. Vetter Remig, Albert Schweitzer Kórház, Hatvan; Dr. Zsembeli József, Káta Gábor Kórház, II. Belgyógyászat, Karcag; Dr. Balogh Elemér, Kiskunhalas Kórház, II. Belgyógyászat, Kiskunhalas; Dr. Katona András, Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat, Gyula; Prof. Dr. Szegedi Gyula, DE OEC, III. Belklinika, Debrecen; Dr. Rusznák Miklós, Jósza András Kórház, III. Belosztály, Nyíregyháza; Dr. Kaló Emil, BAZ Megyei Kórház, I. Belosztály, Miskolc; Dr. Varga István, Szent Ferenc Kórház, Belgyógyászat, Miskolc; Dr. Balázs Mihály, Baja Megyei Kórház, I. Belgyógyászat, Baja; Dr. Borsos Sándor, Marcali Városi Kórház, Belgyógyászat, Marcali; Dr. Harmati László, Erzsébet Kórház, Kardiológia, Jászberény

alatt szignifikáns mértékben ( $p < 0,001$ ) csökkent  $146,7 \pm 15,4/88,2 \pm 8,8$  Hgmm-re és a 12 hetes kezelési periódus végére a betegek átlagos rendelői vérnyomása  $138,6 \pm 12,7/84,7 \pm 8,2$  Hgmm lett. A hatékony vérnyomáscsökkenés a betegek 54,5%-ában ( $n=295$ ) 5 mg, 45,5%-uknál ( $n=246$ ) pedig 10 mg amlodipin napi egyszeri alkalmazása mellett valósult meg. A kombinációs kezelésre alkalmazott gyógyszeresztályok között csaknem 66%-os gyakorisággal az ACE-gátlók maradtak a leggyakrabban alkalmazott készítmények, ezen belül a protokoll előírásainak megfelelően nőtt az enalapril és lisinopril alkalmazása. A kezelés hatásosságát, tolerálhatóságát és a kezeléssel kapcsolatos compliance-t értékelve a vizsgálok az előzetes antihypertensiv kezeléshez viszonyítva minden paraméter szignifikáns mértékű javulását állapították meg. Összesen 115 nemkívánatos esemény jelentkezését regisztrálták, ami 63 beteget érintett. A mellékhatások az amlodipin alkalmazásával együtt járó, a dihydropyridinekre általában is jellemző, többségükben átmeneti és enyhe mellékhatások voltak, a köhögést a kombinációban alkalmazott ACE-gátló okozhatta. A 12 hetes amlodipin alapú kezelést követően a betegek életminősége is szignifikáns javulást tükrözött. A stabil angina pectorisban szenvedők körében (a betegek 32,7%-a,  $n=191$ ) a heti anginaszám és sublingualis nitroglycerinigény szignifikáns mértékű csökkenését tapasztalták. Az eddigi legnagyobb hazai multicentrikus amlodipintanulmány eredményei szerint az amlodipin igen hatékony vérnyomáscsökkentő és antianginás készítmény, mely az essentialis hypertonia minden súlyossági fokozatában eredményesen alkalmazható és más antihypertensiv gyógyszeresztályok szereivel – köztük ACE-gátlókkal – kiválóan kombinálható.

**Kulcsszavak:** amlodipin, hatásosság, tolerálhatóság, compliance, életminőség, antianginás hatás

$17,8/98,8 \pm 10,2$  mmHg to  $146,7 \pm 15,4/88,2 \pm 8,8$  mmHg by the first visit at week 4 ( $p < 0,001$ ), and to  $138,6 \pm 12,7/84,7 \pm 8,2$  mmHg by the end of the 12-week treatment period. This blood pressure reduction was observed by applying 5 mg amlodipine once daily in 54.5% ( $n=295$ ), and by 10 mg in 45.5% ( $n=246$ ) of the patients. The ratio of those patients who needed drug combinations increased, with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) making up 66% of the drugs used in combinations. Within the ACEI class the combination of enalapril and lisinopril increased as a consequence of the instructions of the protocol. The evaluation of the efficacy, tolerability and compliance of the antihypertensive treatment – both before and after the 12-week treatment period –, showed significant improvement of all parameters with the amlodipine-based therapy. 115 adverse events were recorded in 63 patients, which were mild and temporary. The side effects were typical for amlodipine and for dihydropyridines in general, while cough was obviously caused by ACE-inhibitors as part of combination therapy. Quality of life also improved significantly with the amlodipine-based therapy. Among patients also suffering from stable angina (32,7% of all patients,  $n=191$ ) the antianginal effect of amlodipine was proved, as the number of weekly anginal attacks and the need for sublingual nitroglycerin tablets reduced significantly. The results of the largest multicenter trial with amlodipine conducted ever in Hungary so far, confirmed that amlodipine is an effective antihypertensive and antianginal drug that can be applied in all stages of essential hypertension, and can be combined with other antihypertensive drug classes – including ACE-inhibitors.

**Key-words:** amlodipine, efficacy, tolerability, compliance, quality of life, antianginal effect

## HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2003; 7 (1):44–54.

**BEVEZETÉS** Az amlodipin beslyat a dihydropyridinek csoportjába tartozó harmadik generációs Ca-csatorna-blokkoló (CCB). A harmadik generációs CCB-ókat (1, 2) alapvetően az különbözteti meg az első és második generációs készítményektől, hogy hatásuk fokozatosan alakul ki, a vérnyomáscsökkentés tartós, egyenletes.

Az amlodipin regisztrált indikációja a magasvérnyomás-betegség és az angina pectoris (stabil vagy vasospasticus – Prinzmetal angina) kezelése. A hypertonia indikációban végzett placebokontrollált vizsgálatok szerint az amlodipin a systolés és diastolés vérnyomás statisztikailag szignifikáns 10–15%-os csökkenését eredményezte (3). A vérnyomáscsökkentő hatás dózisdependens, egy kettős-vak placebokontrollált vizsgálatban 205 beteg 8 hetes kezelése során a célvérnyomást a placebokezeltek 25%-a, míg az 5–10 mg-os dózistartományban alkalmazott amlodipinnel a betegek 56 és 73%-a érte el (4). Ha az amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását más antihypertensivummal hasonlították össze (pl. atenolol,

l, captopril, enalapril, felodipin SR, hydrochlorothiazid, isradipin SR, nifedipin SR, nitrendipin, verapamil, acebutolol, chlorthalidon, doxazosin), akkor az eredmények szerint az amlodipin azonos, vagy még kifejezettebb vérnyomáscsökkentést eredményezett, mint a referenciakészítmény (5). Az amlodipin alkalmazásával az enyhe és közép súlyos hypertoniában szenvedők 61–91%-ában következett be a magas vérnyomás kontrolljának javulása vagy a vérnyomás normalizálódása. A hatékonyság egyforma volt mind a különböző rasszokban, mind a különböző korcsoportokban. Nők esetében általában nagyobb az amlodipinnel elérhető terápiás válasz, mint férfiaknál (6) és az idősök kezelése során többnyire elegendő alacsonyabb amlodipindózis is a vérnyomás normalizálásához, mint fiatalabb pácienseknél (7).

Magyarországon jelenleg több gyártó által forgalmazott amlodipin hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítmény is forgalomban van, ennek ellenére hazánkban még nem végeztek olyan megalapozott statisztikai elemzéshez elegendő számú

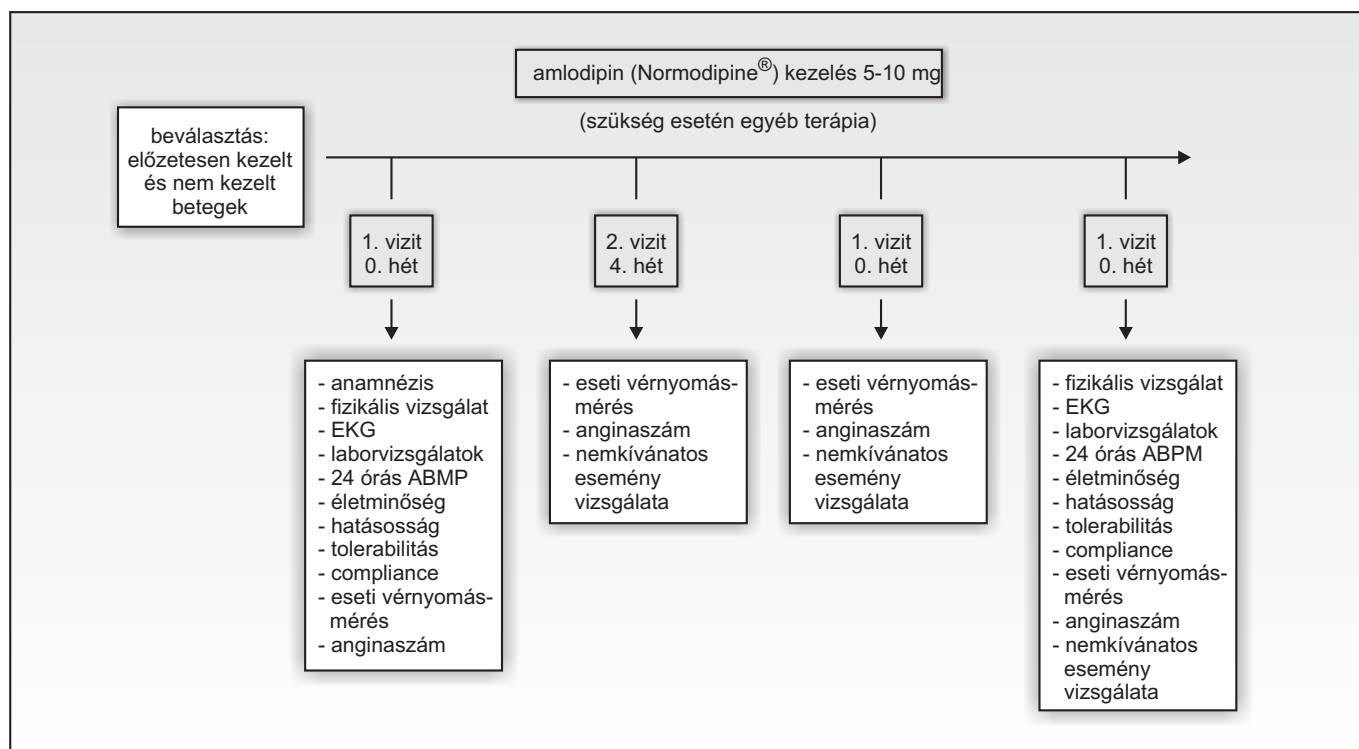
beteg bevonásával vizsgálatot, ami a hazai, a hypertonia összes súlyossági fokozatát, a különböző társbetegségeket, kockázati tényezőket képviselő betegpopulációt reprezentálna. Ennek ismeretében kezdeményezték a szerzők egy olyan hazai multicentrikus vizsgálat végzését a Richter Gedeon Rt. (Budapest) támogatásával, mely kórházi és klinikai belosztályok és szakrendelések részvételével valósult meg.

**CÉLKITŰZÉSEK, VIZSGÁLATI TERV** Vizsgálatunk elsődleges céljának tűztük ki, hogy rendelői vérnyomásmérésekkel, a systolés és diastolés vérnyomásértékek, valamint a pulzusszám követése alapján értékeljük az amlodipin (Normodipine® – Richter Gedeon Rt. Budapest) vérnyomáscsökkentő hatását 12 hetes kezelési periódus során, enyhe, közepesúlyos, illetve súlyos hypertoniában szenvedő betegekben (előzetesen nem kezelt, illetve kezelt, monoterápiás és kombinált kezelési csoportokban). A vizsgálat további céljai az amlodipin kezelés biztonságosságának, tolerabilitásának és compliance-ának vizsgálata és az életminőségre gyakorolt hatás felmérése volt. A betegek több mint 50%-ánál a rendelői vérnyomásmérések mellett a kezelés előtt és a 12 hetes kezelési periódus után elvégzett ABPM-vizsgálatokkal is értékelni kívántuk a terápia hatékonyságát. A protokoll előírásai szerint, ha amlodipin monoterápiával a vérnyomás nem csökkent megfelelően, akkor kombinációs kezelésre első lépésben ACE-gátlóval történő kiegészítést javasoltunk, mely az összehasonlíthatóság érdekében elsősorban enalapril (Ednyt®), vagy lisinopril (Lisopress®) lehetett. Végül, az ischaemiás szívbetegségben (ISZB) – stabil angina pectorisban – is szenvedő betegek esetében a heti anginaszám és sublingualis nitroglycerinigény változása alapján az amlodipin antianginás hatását is értékelni kívántuk.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** Multicentrikus, nyílt, hatékonysági és biztonságossági (IV. fázis) vizsgálatot folytattunk 29 kórházi, illetőleg klinikai belgyógyászati osztály és szakrendelés közreműködésével, különböző hypertoniás betegcsoportok bevonásával. Az előzetes számítások alapján hatszáz 18 év feletti férfi és nőbeteg bevonását tartottuk szükségesnek ahhoz, hogy az eredmények értékelése statisztikailag is megalapozott legyen. Előzetesen nem kezelt és kezelt essentialis, vagy renalis hypertoniában szenvedő betegek voltak a vizsgálatba bevonhatók, ha a beteg aláírta a „Beleegyezési Nyilatkozatot”, valamint az elmúlt 30 napban nem vett részt más gyógyszervizsgálatban és az alábbi kritériumok közül legalább egy teljesült:

- a hagyományos, eseti vérnyomásmérés szerint a systolés vérnyomás 140 Hgmm felett, és/vagy a diastolés vérnyomás 90 Hgmm feletti,
- pozitív ABPM-lelet: 24 órás RR-átlag: >135/85 Hgmm, nappali RR-átlag: >140/90 Hgmm, éjszakai RR-átlag: >125/75 Hgmm,
- hypertonia miatt gyógyszeres kezelésben részesülő betegek (esetükben a 140/90 Hgmm feletti vérnyomásérték nem volt feltétel).

Arra törekedtünk, hogy a vizsgálatba bevont betegek kb. 20%-ánál a hypertonia mellett stabil angina pectoris, ISZB fennállását is lehessen igazolni, esetükben történhetett meg a készítmény antianginás hatásának értékelése is. Amennyiben előzetesen már kezelt betegek kerültek bevonásra és korábban Ca-antagonistát szedtek, akkor nem megfelelő hatásosság, mellékhatások vagy napi egyszeri adagolású szerre való áttérés miatt történt gyógyszercsere. Azoknál a betegeknél, akik



1. ábra. A vizsgálat folyamatábrája

előzetes terápiájuk során nem részesültek Ca-antagonista kezelésben, de az alkalmazás indokolt lett volna, a gyógyszerkombináció amlodipinnel történő bővítésére került sor. A beállított gyógyszeres kezelés módosítása vagy bővítése minden esetben az orvosi szakmai szabályok szerint, a beteg érdekeinek megfelelően történt, figyelembe véve a Magyar Hypertonia Társaság hatályos irányelveit a hypertonia kezeléséről, gondozásáról (8). A súlyos májelégtelenség, a dihydropyridinek iránti ismert túlérzékenység, terhesség, szoptatás, amlodipinterápia közvetlenül a vizsgálat előtt, valamint feltételezett nem megfelelő kooperáció kizáró okként szerepeltek.

A vizsgálat kivitelezését a folyamatábrán tüntetjük fel (1. ábra). Az 1. vizit során a szóbeli és írásos tájékoztatás és a Beleegyező Nyilatkozat aláírása után történt a betegbevonás. A vizsgálok részletes anamnézis felvételt, fizikális vizsgálatot (beleértve RR, pulzusszám, testsúly, testmagasság mérését), 12-elvezetéses EKG-t és ABPM-vizsgálatot végeztek. Lehetőség volt echocardiographia végzésére is, de a SGOT, SGPT, Bi-szint, valamint a protokoll szerinti egyéb laborparaméterek meghatározása kötelező volt. Minden betegnél megtörtént az életminőség kérdőív kitöltése, és azoknál, akik már részesültek gyógyszeres kezelésben, az előzetes antihypertensiv kezelés értékelése is. Az ISZB-ben szenvedők esetében pedig a heti anginaszámot és sublingualis nitroglycerinigényt is feljegyezték (ezen betegek esetében ezt megtették a további vizitekben is). A vizsgálat 4. és 8. hetében került sor a 2. és 3. vizitre, melyek során vérnyomásmérés és pulzusszámlálás, illetve az esetleges nemkívánatos események, mellékhatások feljegyzése történt. Sor kerülhetett dózisemelésre, illetve kombinációs kezelés alkalmazására. Ha a kellő vérnyomáscsökkenés biztosításához kombinációs kezelést kellett alkalmazni, akkor a protokoll előírása szerint első lépésben lehetőleg ACE-gátlóval történő adjuválást ajánlottunk, azon belül az összehasonlíthatóság érdekében lehetőség szerint enalapril vagy lisinopril. Amennyiben az előzetesen alkalmazott ACE-gátló kezelést folytatni kívánta a kezelőorvos, az addig használt ACE-gátlók ekvivalens dózisban szintén enalaprilra vagy lisinoprilra történő cseréjét ajánlottuk. A 12. heti 4. záró vizit alkalmával az előző vizitekhez hasonló módon történt a vérnyomásmérés, pulzusszámlálás és a nemkívánatos események feljegyzése. A vizsgálok megismételték a 12-elvezetéses EKG-t, valamint az ABPM vizsgálatot. Mindenkinél kitöltötték újra az életminőség kérdőívet és értékelték a kezelés hatékonyságát (3 fokozatú skálán), tolerabilitását, valamint a kezeléssel összefüggő compliance-t (4 fokozatú skálán). Megismétlésre kerültek azok a laboratóriumi vizsgálatok, melyeket az 1. vizit alkalmával elvégeztek, valamint esetenként az echocardiográfiás vizsgálat is. Az eseti vérnyomásmérések hagyományos higanyos vérnyomásmérő eszközzel történtek. A vérnyomásmérésre 5 perc nyugalom után került sor, ülő helyzetben, lehetőség szerint mindig azonos karon. A systolés és diastolés értéket a Korotkoff I. és V. fázisnak megfelelően olvasták le, 2 Hgmm pontossággal. Alkalmanként két vérnyomásmérés történt 2 perc időkülönbséggel, amennyiben a két mérés között több mint 20/10 Hgmm különbség adódott, harmadik mérés is történt és az egymáshoz legközelebb eső két mérés átlaga adta az adott alkalommal regisztrált vérnyomásértéket. A pulzusszámot az arteria radialis felett 1 perc alatt tapintással állapították meg. A 24 órás ABPM-vizsgálat

MEDITECH ABPM-04 készülékkel történt, melyről külön közleményben számolunk be (9). A gyógyszerbevitel lehetőleg reggel 7-8 óra között, egyéb gyógyszerek esti adagjának alkalmazása 19-20 óra között történt. Az amlodipin kezdő adagja mind hypertonia, mind angina pectoris kezelése esetében 5 mg volt, melyet a beteg egyéni válaszána függvényében a további vizitek alkalmával maximum napi 10 mg-ra emelhettek a vizsgálok.

A vizsgálatot az illetékes akkreditált Etikai Bizottság engedélyének beszerzése után, a Helsinki Deklaráció és a gyógyszervizsgálatok helyes klinikai gyakorlatának (GCP) szellemében végezték.

**BIOSTATISZTIKAI MÓDSZEREK** A vizsgálat adatainak statisztikai értékelése SAS for Windows 6.12 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) számítógépes programmal történt. A leíró statisztikát (átlag, szórás, esetszám, minimum és maximum értékek) valamennyi numerikus adatváltozóra [életkor, testsúly, testmagasság, vérnyomásértékek, szívfrekvencia, életminőség-teszt (QOL) összpontszáma] megadtuk. A numerikus paraméterek időbeli változását grafikusán ábrázoltuk. A kulcsparaméterek (vérnyomás értékek, QOL) időbeli változásának vizsgálatát ismétléses, többváltozós szórásanalízissel (ANOVA) végeztük el. Az ISZB-ben is szenvedő betegek heti anginaszám változását és sublingualis nitroglycerin igényük számának változását nemparaméteres varianciaanalízissel (Friedman-ANOVA) elemeztük. A statisztikai kiértékelések során a  $p \leq 0,05$  valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

Mivel egyrészt a kiértékelésnél csak a hiánytalanul és egyértelműen megadott adatokat vettük figyelembe, másrészt a vizitek során a betegek egy része kiesett mellékhatás vagy egyéb ok miatt (nem megfelelő kooperáció, megbetegedés, adminisztratív ok), így nem minden kalkulációnál volt azonos a 100%-ot jelentő esetszám (azaz a kezdeti 583-tól eltérő össz-esetszámot is 100%-nak tekintettünk). A korrektség és összehasonlíthatóság érdekében mindenütt a százalékos értékeket adtuk meg első helyen.

**EREDMÉNYEK** A 12 hetes amlodipinvizsgálat 2000. március 29. és 2001. március 30. között zajlott, a tervezett 600 beteg közül a 29 centrumban 583 beteg bevonása és vizsgálati adatainak feldolgozása valósult meg. A 12 hetes vizsgálatot 543 beteg fejezte be. A betegek valamivel több, mint fele nő volt (56,2%,  $n=327$ ), átlagéletkoruk  $(54,8 \pm 11,1$  év, terjedele: 18–78 év), és korosztályok szerinti megoszlásuk alapján többségük (64,8%) középkorú volt. A betegek átlagos testsúlya  $81,9 \pm 14,3$  kg volt, 44,2%-uk ( $n=258$ ) túlsúlyos ( $BMI = 25-30 \text{ kg/m}^2$ ), és további 39%-uk ( $n=227$ ) elhízott volt ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). A betegek kisebb része (19%) dohányzott és csak 11%-uk ( $n=64$ ) nyilatkozott úgy, hogy gyakran vagy naponta fogyaszt alkoholt. A betegek demográfiai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

Betegeink esetében a magas vérnyomás átlagos fennállási ideje 109 hónap volt (median: 66,6, 1. kvartilis: 23,4, 3. kvartilis: 175,5, terjedele: 0–525 hónap). Gyógyszeres kezelésben átlagosan 93 hónapja részesültek (median: 60,8, 1. kvartilis: 15,1, 3. kvartilis: 136,4, terjedele: 0–525 hónap),



1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek jellemző adatai (n=538)

	Átlag	Szórás	Mini- mum	Maxi- mum
Életkor (év)	54,78	11,09	18	78
Testsúly (kg)	81,90	14,27	42	153
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,12	4,58	17,3	47

Nemek	férfi: 255 (43,8%) nő: 327 (56,2%)
-------	---------------------------------------

Korosztályok	fiatal (<45 év): 88 (15,1%) középkorú (45–65 év): 378 (64,8%) idős (>65 év): 117 (20,1%)
--------------	--

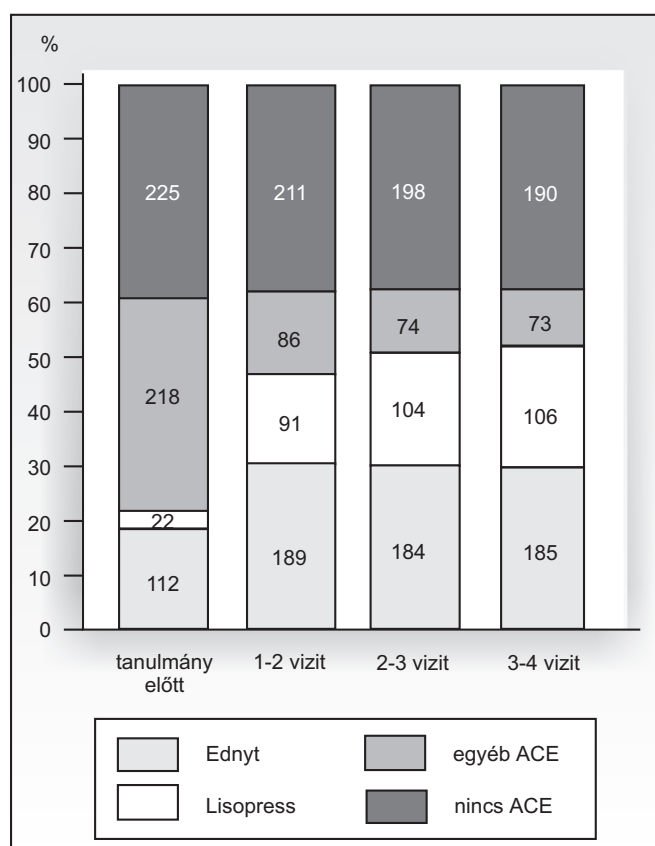
BMI osztályok	<25: 98 (16,8%) 25–30: 258 (44,2%) 30–35: 173 (29,7%) 35–40: 46 (7,9%) >40: 8 (1,4%)
---------------	--

16%-uk (n=91) friss hypertóniásként került bevonásra és 5%-ban (n=30) voltak olyan betegek, akik valaha szedtek már gyógyszert hypertonia miatt, de nem a vizsgálatot megelőző időszakban. A 460 előzetes kezelésben részesült beteg (a betegek 79%-a) közül 169-en korábban monoterápiában (a betegek 30 %-a), 291-en (49,9 %) pedig kombinált kezelésben részesültek. A korábbi antihypertensív terápia részeként a betegeknek csak 17,3 %-a (n=100) részesült Ca-antagonista kezelésben, közülük 6,5% (n=37) kapott rövid hatású dihydropyridint. A tanulmány előtti és a 12-hetes vizsgálat végén alkalmazott antihypertenzívumok megoszlását a 2. táblázat foglalja össze. A tanulmány során a kombinációs kezelés alkalmazási aránya emelkedett a tanulmány előtti arányokhoz viszonyítva. Az ACE-gátló gyógyszerosztályon belül az enalapril és lisinopril alkalmazása emelkedett az egyéb ACE-gátlókkal szemben (2. ábra).

A vérnyomás emelkedés mértéke szerinti I. – II. – III. fokozatú (enyhe – közép – súlyos) kategorizálást, illetve a rizikótényezők, illetve klinikai manifesztációt is eredményező cardiovascularis betegség, célszervkárosodás, diabetes mellitus és krónikus vesekárosodás jelenléte szerinti kis, közepes, és nagy rizikócsoportha (A, B, C) történő besorolást a Magyar Hypertonia Társaság érvényben lévő irányelvét követve végeztük (8). A betegek 24,5%-ánál (n=143) III. fokozatú súlyos hypertóniát, 54,7%-ánál (n=319) II. fokozatú közepes hypertóniát észleltünk a vizsgálat kezdetén. A betegek mintegy harmadánál a C rizikócsoportha fennállása volt véleményezhető (32%, n=187), közöttük 20,65%-ban (n=120) diabetes mellitus állt fenn. Az egyéb ismert társbetegségek közül ki-

2. táblázat. Monoterápia és kombinációs antihypertensív kezelés alakulása

	1. vizit 0. hét n=583	4. vizit (12. hét) n=543
Előzetesen nem kezelt	20,7% (n=121)	–
Monoterápia	30% (n=169)	19,% (n=104)
Kombináció	49,9% (n=291)	80,8% (n=439)
ACE-gátló	61% (n=352)	65,7% (n=364)
Béta-blokkoló	42% (n=242)	48,6% (n=264)
Ca-antagonista	17,3% (n=100) nem amlodipin	100% csak Normodipine!
Diureticum	19,4% (n=112)	25,5% (n=139)
Alfa-blokkoló	10% (n=58)	6,5% (n=35)
Centrális támadáspontú	7,6% (n=44)	6,3% (n=34)



2. ábra. Kombinációban szereplő ACE-gátlók arányának alakulása



3. táblázat. A betegek megoszlása a hypertonia súlyossága és a rizikócsoporthoz szerint (n=538)

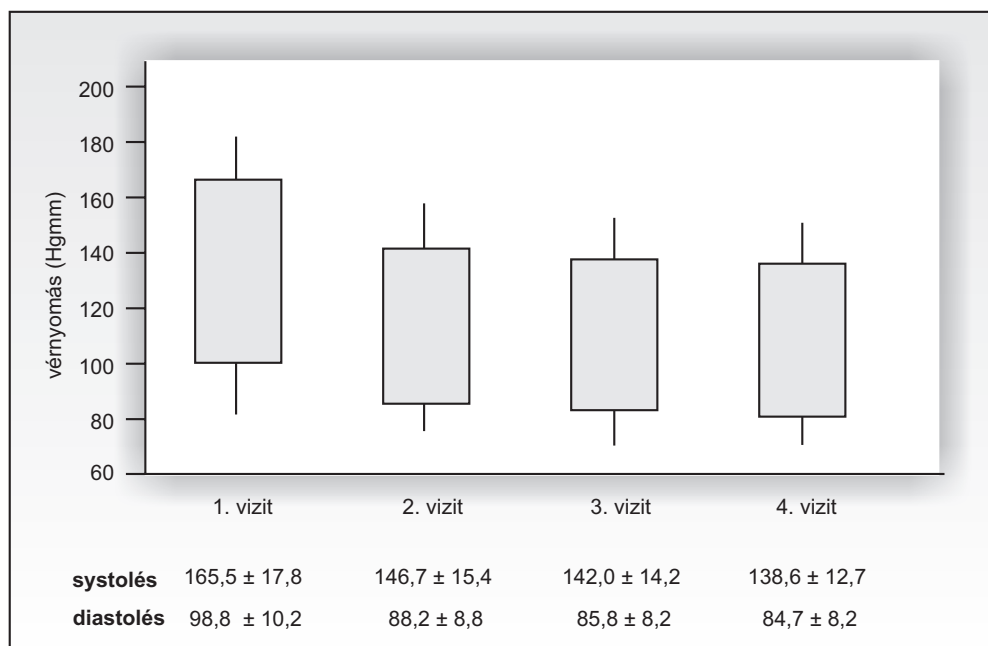
			Rizikócsoporthoz		
			A	B	C
Súlyosság			31,2% (n=182)	36,7% (n=214)	32,0% (n=187)
	I. fokozat	20,7% (n=121)	14,6% (n=85)	3,9% (n=23)	2,2% (n=13)
	II. fokozat	54,7% (n=84)	14,4% (n=84)	24,7% (n=144)	15,6% (n=91)
	III. fokozat	24,5% (n=143)	2,2% (n=13)	8,1% (n=47)	14,2% (n=83)

emelkedő gyakoriságú volt a hyperlipidaemia (37,7%, n=220), és az ischaemiás szívbetegség (32,7%, n=191). A magasvérnyomás betegség súlyosságára és a rizikóstatusra vonatkozó adatokat a 3. táblázat foglalja össze.

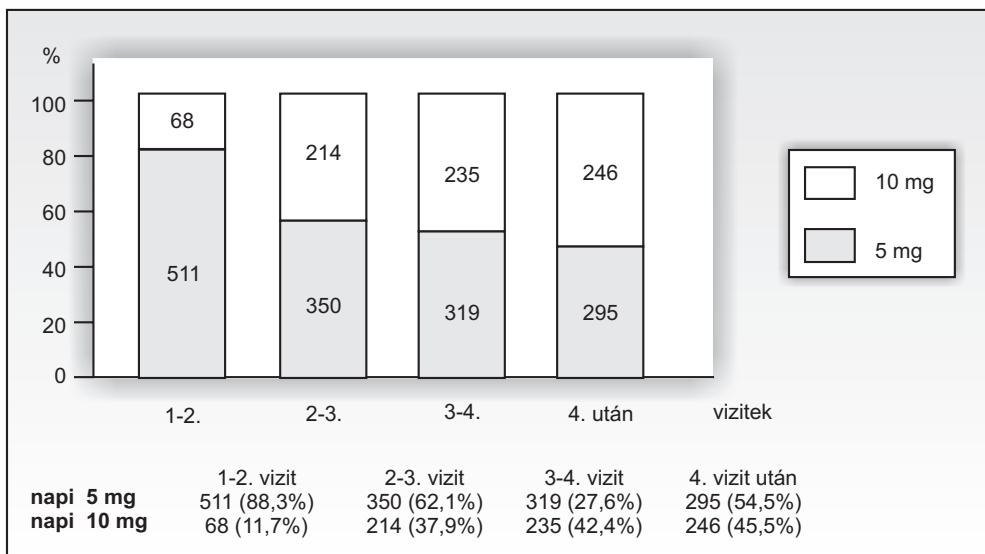
A 12 hetes amlodipinkezelés előtt a betegek rendelőben mért kiindulási átlagos vérnyomása  $165,5 \pm 17,8/98,8 \pm 10,2$  Hgmm volt, mely a kezelés első 4 hete után a 2. vizitre már szignifikáns mértékben ( $p < 0,0001$ ) csökkent  $146,7 \pm 15,4/88,2 \pm 8,8$  Hgmm-re. A vérnyomáscsökkenés mérsékeltebb ütemben egyenletesen megfigyelhető volt a további vizitek során is (3. ábra), így a 12 hetes kezelési periódus végére a betegek átlagos rendelői vérnyomásértéke  $138,6 \pm 12,7/84,7 \pm 8,2$  Hgmm lett. A pulzusszám a kezelés során nem változott szignifikánsan (1. vizit:  $77 \pm 11$ /min, 4. vizit:  $77 \pm 9$ /min). A rendelői mérések eredményével összhangban a 361 esetben (a betegek 61,92%-a) elvégzett ABPM-vizsgálat adatai is hűen tükrözték az amlodipinkezelés effektív vérnyomáscsökkentő hatását, melyről külön közleményben számolunk be (9). A vizs-

gálat során alkalmazott amlodipindózisokat a 4. ábrán tüntetjük fel. A kezelőorvosok 68 esetben (11,7%) kezdték 10 mg-os dózissal a kezelést, 511 esetben (88,3%) 5 mg-mal. A második vizit után jelentősebb mértékben, azt követően már kevésbé növekedett azon betegek aránya, akik 10 mg-os amlodipin dózist igényeltek, így a vizsgálatot a betegek 54,5%-a (n=295) fejezte be 5 mg, 45,5%-a (n=246) pedig 10 mg amlodipin alkalmazásának javaslatával.

Az előzetes antihypertensiv terápiát, majd a 4. vizit során az amlodipin alapú kezelés hatásosságát 3 fokozatú skálán értékelték a kezelőorvosok (hatásos, ha RR  $< 140/90$  Hgmm; közepesen hatásos, ha a diasztolés érték legalább 10 Hgmm-rel csökkent; vagy hatástalan). A vizsgálok a tanulmány előtti kezelést mindössze 2,3%-ban (n=8) találták hatásosnak, az amlodipin alapú kezelés viszont 74,1%-ban (400 esetben) bizonyult hatásosnak, 21,7%-ban (n=117) közepesen hatásosnak és csupán 4,3%-ban (n=23) bizonyult hatástalannak. A kezelés tolerabilitása (4 fokozatú skálán értékelve: kiválóan,



3. ábra. A rendelőben mért vérnyomásértékek alakulása. Már a második vizitre szignifikáns csökkenés ( $p < 0,0001$ )



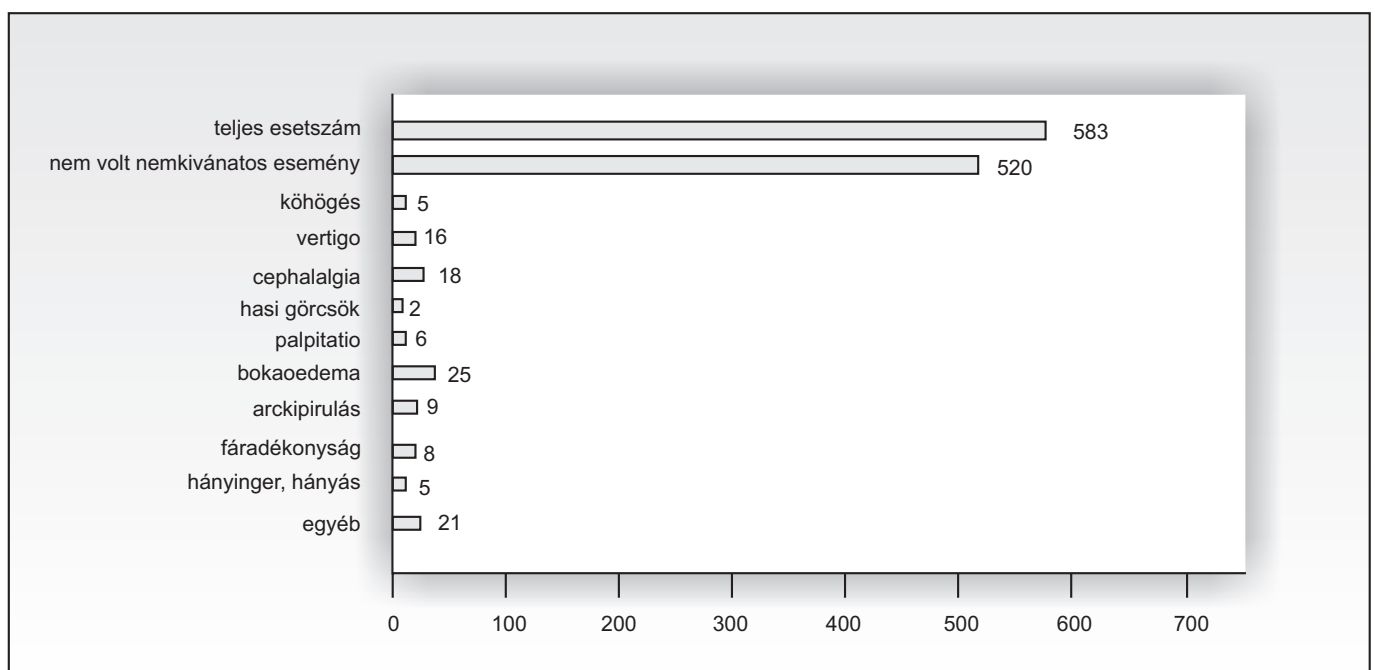
4. ábra. A vizsgálat során alkalmazott Normodipine-dózisok

jól, közepesen és rosszul tolerálható) is javult, az amlodipin alapú kezelést a betegek 90,2%-a ( $n=487$ ) értékelte kiválóan tolerálhatónak.

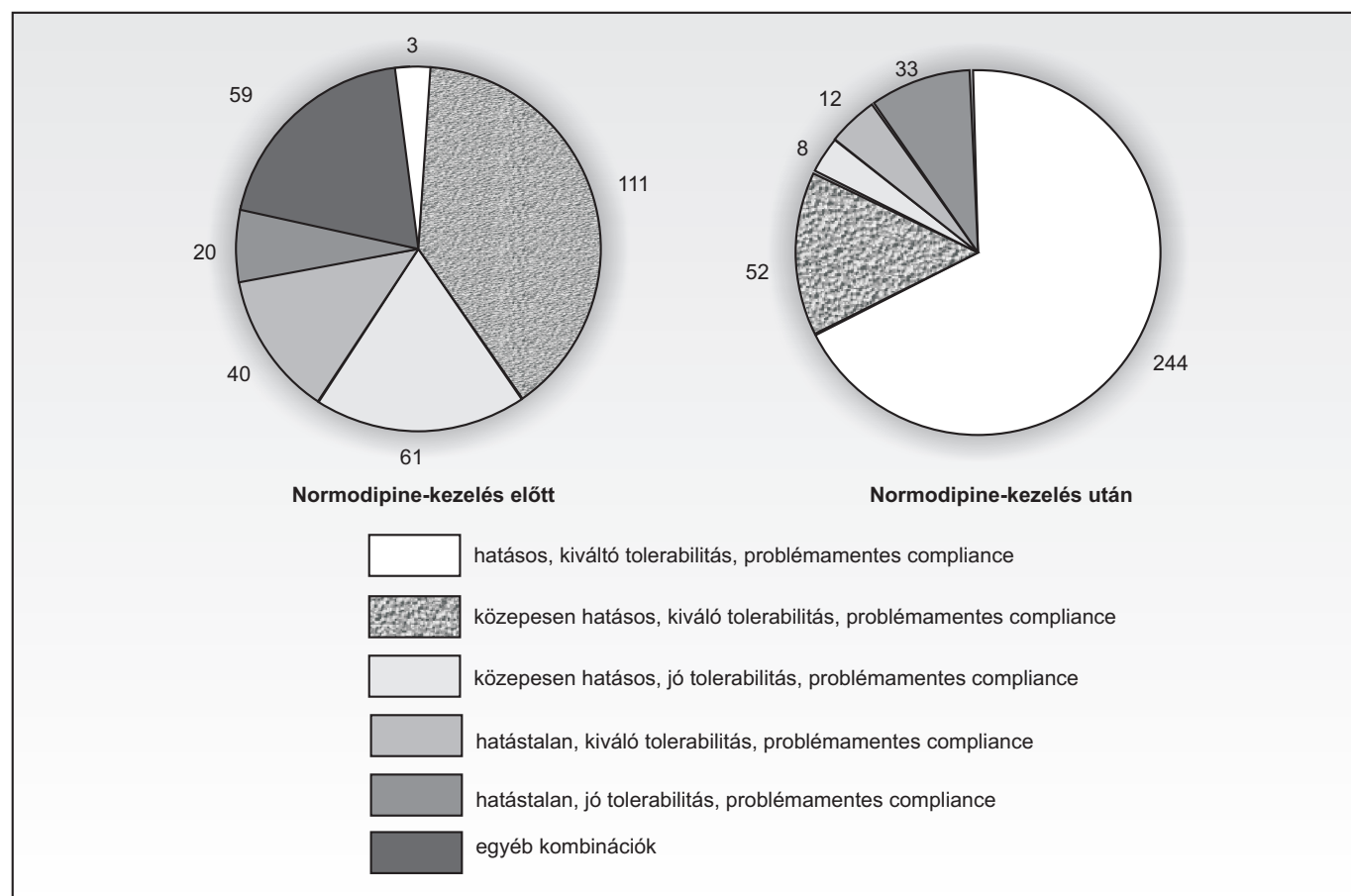
A vizsgálok összesen 115 nemkívánatos esemény – mellékhatás – jelentkezését regisztrálták, ami betegek 10,8%-át ( $n=63$ ) érintette (5. ábra). Néhányan a vizsgálati készítmény alkalmazása idején különböző okok (háromér-betegség, paroxysmalis pitvarfibrillatio, vese- és szívelégtelenség, gyomorfekély, pulmonalis infiltratum, diabeteses anyagcsere-zavar) miatt kórházi ápolásra is szorultak. A nemkívánatos események fellépte és a vizsgálati készítmény alkalmazása között ezekben az esetekben nem volt egyértelmű ok-okozati összefüggés megállapítható. A mellékhatások az amlodipinnel, il-

letve dihydropiridinekkel általában jellegzetesen összefüggő, vagy aspecifikus és többségükben átmeneti, enyhe mellékhatások voltak: bokaoedema ( $n=25$ ), fejfájás ( $n=18$ ), hányinger ( $n=5$ ), szédülés ( $n=16$ ), kipirulás, flush ( $n=9$ ), palpítatio ( $n=6$ ), fáradékonyság, álmoság ( $n=8$ ), melyek miatt összesen 15 esetben kellett a kezelést megszakítani. Említést érdemel még, hogy 5 esetben köhögés jelentkezését tapasztalták, de ez 1 esetben egyértelműen acut bronchitissel volt kapcsolatba hozható, a többi esetben, pedig az egyidejűleg alkalmazott ACE-gátló állhatott a mellékhatás hátterében.

A kezeléssel kapcsolatos compliance-t vizsgálva megállapítható volt, hogy a korábbi kezelésnél tapasztalt 83%-os problémamentes compliance az amlodipin alapú kezelés során



5. ábra. Nemkívánatos események a vizsgálat során

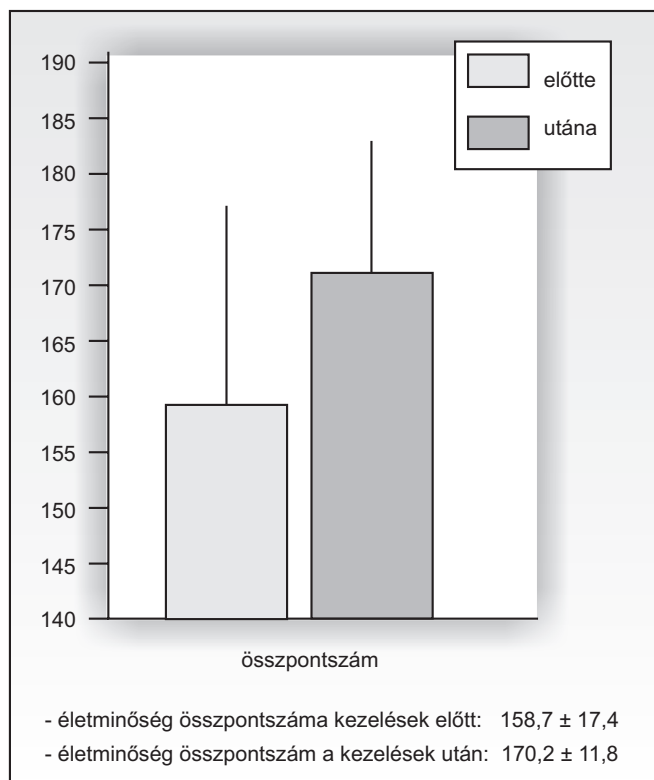


6. ábra. A Normodipine-kezelés hatásosságának, tolerabilitásának és compliance-ának összevont értékelése

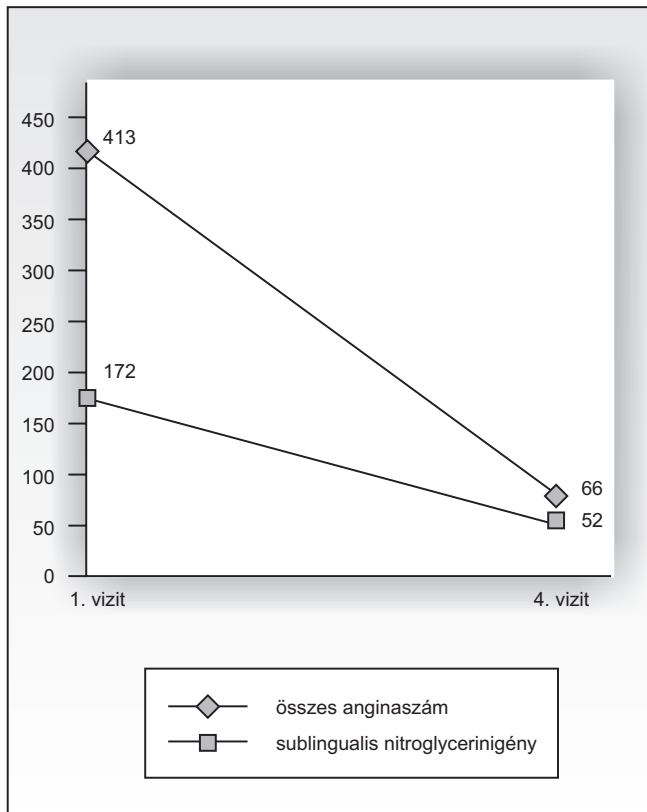
csaknem 95%-ban (511 esetben) vált problémamentessé és mindössze 1 esetben minősült a beteg kezeléssel kapcsolatos compliance-e nem megfelelőnek. A kezelés hatásosságát, tolerabilitását és a kezeléssel kapcsolatos compliance-t összevontan értékelve (6. ábra), megállapítható volt, hogy a 12 hetes amlodipinkezeléssel statisztikailag és klinikailag egyaránt szignifikáns mértékben javult a vérnyomáscsökkentő kezelés hatásossága, azt a betegek több mint 90%-a kiválóan tolerálhatónak tartotta, csaknem 95%-os problémamentes compliance mellett.

Az életminőség alakulását a kezelés megkezdése előtt és a 12 hetes amlodipin kezelés végén egy 39 kérdést tartalmazó kérdőív segítségével értékelte a beteggel együtt a kezelőorvos. A kérdések alapján az életminőséget befolyásoló valamely jelenség, panasz, tünet (pl. alvászavar, eldugult orr, szédülés, ingerlékenység, étvágy fokozódása, vagy csökkenése, köhécseles, szexuális ingervesztés stb.) meglétét, ill. súlyosságát 1-5-ig terjedő skálán lehetett jellemezni, ahol 1-essel az adott jelenség legsúlyosabb formában való jelentkezését, míg az 5-össel való értékelés az elváltozás fellejtését, ill. észlelésének hiányát jelezte. Ennek megfelelően, az életminőség javulását az összpontszám növekedése jelzi, mint azt a 7. ábra is mutatja, vagyis az amlodipin alapú kezelés az életminőség alakulására is kedvezően hatott.

A társbetegségek közül itt az amlodipinkezelésnek az ischaemiás szívbetegségben (ISZB) – stabil angina pectoris-



7. ábra. Az életminőség javulása a Normodipine-kezelés során (szignifikáns javulás  $p < 0,05$ )



8. ábra. A Normodipine-kezelés hatása az anginaszámmra és nitroglycerinigényre (mindkét paraméter értéke szignifikáns mértékben csökkent,  $p < 0,0001$ )

ban – is szenvedők heti anginaszáma és sublingualis nitroglycerinigényére kifejtett hatását elemeztük. ISZB, illetve angina pectoris fennállását – a rendelkezésre álló dokumentációk, anamnesztikus és klinikai adatok, vizsgálati eredmények alapján – a betegek csaknem harmadánál (32,7%,  $n=191$ , 82 férfi és 109 nő) regisztrálták a vizsgálóorvosok. Az ISZB-ben is szenvedők átlagéletkora magasabb volt az ISZB-ben nem szenvedőkénél ( $60,0 \pm 9,0$  év vs.  $52,3 \pm 11,1$  év,  $p < 0,0001$ ). A 8. ábra a heti angina szám, ill. sublingualis nitroglycerin igény szignifikáns ( $p < 0,0001$ ) csökkenését szemlélteti.

Az anginaszám jellemző rangszámainak alakulása vizitenként:  $2,81 \rightarrow 2,47 \rightarrow 2,37 \rightarrow 2,35$ ,

a sublingualis nitroglycerinigény jellemző rangszámainak alakulása vizitenként:  $2,66 \rightarrow 2,48 \rightarrow 2,42 \rightarrow 2,43$ .

**MEGBESZÉLÉS** Az amlodipin – illetve a CCB-k általában – bizonyítottan hatékonyan alkalmazhatók a hipertonia és angina pectoris kezelésére. Ennek ellenére időről-időre jelennek meg olyan tanulmányok, melyek felvetik a lehetséges szerepüket a mortalitás kockázatának növelése vonatkozásában, és egyáltalán kétségbe vonják a CCB-k biztonságosságát (10). Napjainkban a nagy betegszámú, randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményei, illetve több vizsgálat metaanalíziséből származó következtetések alapozzák meg a mindennapi orvoslás gyakorlatát, ezért nem mindegy, hogy egy-egy metaanalízis milyen módszereket követ, milyen szempontok alapján vonnak be, vagy hagynak ki bizonyos vizsgálatokat az

elemzésből, hiszen mindez akár ellentétes következtetések levonásához is vezethet (11). A Ca-antagonistákat a Magyar Hypertonia Társaság jelenleg érvényben lévő szakmai irányelvei A szintű ajánlással sorolja a magasvérnyomás-betegség kezelésére elsőként választható és monoterápiában is alkalmazható készítmények közé (8). Korábban Magyarországon Barna végzett 26 enyhe és közép súlyos hypertoniás betegen 8 hetes amlodipin-kezelés során ABPM alkalmazásával antihypertensív hatást értékelő vizsgálatot (12). Ábrahám és mtsai 29 előzetesen Norvasc®-ot szedő betegükönél vizsgálták a Normodipine®-kezelésre történő áttérést a hatékonyság és tolerálhatóság vonatkozásában (13).

Az itt ismertetett vizsgálat egyik legfontosabb értékének azt tartjuk, hogy a bevont betegek az átlagos hazai hypertoniás betegpopuláció demográfiai és klinikai tulajdonságait valószínűleg hűen tükrözik (miután a betegek kezelését az ország területén egyenletesen és arányosan elosztva kórházak, klinikák, szakrendelések, család-, illetve háziorvosi rendelések végezték). A bevonási kritériumok lehetővé tették azt, hogy minden súlyossági fokozatú, előzetesen kezelt, vagy nem kezelt beteg egyaránt bekerüljön a vizsgálatba, a kizárási kritériumok alapján, pedig csak a valóban súlyos egyéb megbetegedésben szenvedőket zárjuk ki a tanulmányból. Hasonló, az átlagos hypertoniás populációt megfelelően reprezentáló és az előzetes antihypertensív kezeléssel nem kellően kontrollált betegek bevonásával végzett 4 hónapos követéses vizsgálatot Spanyolországban végeztek az amlodipin hatékonyságának és tolerabilitásának tanulmányozására (14). Az általunk végzett vizsgálatban a betegek többsége középkorú volt, ötöde azonban az idős, 65 év feletti korosztályhoz tartozott. Kifejezetten a 65 év feletti korosztály amlodipinnel történő kezelését Langdon vizsgálta (15) 10 hetes kezelés során, de a vizsgálatban csak enyhe és közép súlyos hypertoniában szenvedők vettek részt. Esetünkben hasonló effektivitásának és ugyanolyan jól tolerálhatónak találtuk az amlodipinkezelést a 117 idős (65 év feletti) személynél, mint a fiatalabb korosztályhoz tartozóak esetében. A 45 évnél fiatalabbak vérnyomása  $166/100$  Hgmm-ről  $138/84$  Hgmm-re, a 65 év felettieké, pedig  $169/95$  Hgmm-ről  $141/83$  Hgmm-re csökkent. A betegek csaknem negyede súlyos (III. fokozatú) hypertoniában, több mint fele közép súlyos hypertoniában szenvedett. Az amlodipin ezekben a betegekben is ugyanolyan hatékonyan csökkentette a vérnyomást, mint az I. fokozatú, enyhe hypertoniásokban. A viszonylag súlyos betegek hatékony vérnyomáscsökkenését az esetek több mint felében már 5 mg amlodipin alkalmazásával biztosítani lehetett, azonban – egyezően a hipertonia gondozás mindennapi tapasztalataival – csak az esetek mintegy ötödében volt monoterápiával megfelelően kontrollálható a vérnyomás, a betegek több mint 80%-ánál azonban kombinációs kezelésre volt szükség. A leggyakrabban alkalmazott kombináció az ACE-gátlók csoportja volt, ezen belül – a protokoll ajánlásának megfelelően – emelkedett az enalapril vagy lisinopril szedők aránya. Megjegyzendő, hogy az amlodipin egyedülállóan hosszú plazmafelezési ideje (35–50 óra) következtében még kihagyott dózis esetén sem várható jelentősebb vérnyomásemelkedés az utolsó dózist követő 48 órában sem (16), ami a kellő hatékonyság egyik tényezője lehet.

A betegek csaknem 83%-a túlsúlyos vagy elhízott volt, ennek megfelelően közel 38%-uk hyperlipidaemiában, 21%-uk



cukorbetegségben is szenvedett. Az antihypertensiv kezelésnek a metabolikus paraméterekkel való összefüggéseit külön közleményben elemezzük (9), itt kaptak helyet, azonban az ISZB-ben is szenvedő betegek kezelésének eredményei. Az antihypertenzív kezelés során elért vérnyomásértékek nem különböztek szignifikánsan az ISZB-ben szenvedők és nem szenvedők között. Az ISZB-ben is szenvedők vérnyomása 166/97 Hgmm-ről 140/85 Hgmm-re csökkent, az ISZB-ben nem szenvedőké pedig 165/99 Hgmm-ről 137/84 Hgmm-re ( $p=0,13$ ). Az amlodipin kedvező antianginás hatását mind stabil, mind vasospastikus anginában több tanulmány bizonyította (17–20), többek között az európai multicentrikus vizsgálat, a CAPE Trial is (21). A heti anginaszám- és sublingualis nitroglycerinigény csökkenése alapján vizsgálatunk is igazolja az amlodipin ilyen irányú alkalmazhatóságát. Ezzel az esetek egy részében a hypertóniában és angina pectorisban is szenvedők kezelése egy készítménnyel is megoldható, és ha az antianginás kezelés bázisának tekintett aspirin és béta-blokkoló készítmények nem nélkülözhetők, akkor az amlodipin ezekkel is biztonsággal kombinálható. Az amlodipin béta-blokkolókkal való kombinálásától az egymást kiegészítő hatásmechanizmusok révén az antianginás hatás maximalizálása várható megfelelő biztonságossággal mellett, szemben a nem-dihydropyridin CCB-kkal, melyek kombinálása béta-blokkolókkal a vezetési zavarok, bradycardizálódás fokozott veszélye miatt nem ajánlott (17, 22).

A vizsgálat során nem észleltünk szignifikáns pulzusszám emelkedést. Az amlodipin (illetve más hosszú hatású harmadik generációs Ca-antagonisták) esetében a reflex-tachycardia nem jelentkezik, valószínűleg az egyenletes ingadozásoktól mentes vérszintek következtében.

A betegek 10,8%-ában (63 betegnél) jelentkezett valamilyen – a dihydropyridinekre általában jellemző vagy aspecifikusnak tartott – mellékhatás, ezek miatt azonban csak az esetek 2,5%-ában (15 esetben) kellett megszakítani a kezelést. Az egyes mellékhatások gyakorisága 5% alatti volt. A mellékhatások jelentkezésének aránya valamelyest magasabb volt, mint a Spanyolországban végzett „drug surveillance” vizsgálatban (5,9%), melyben csak I. és II. súlyossági fokozatú hypertóniások vettek részt, valamint az alkalmazott dózisok is alacsonyabbak voltak, betegek mindössze 26,3%-a részesült a tanulmány végén 10 mg amlodipinkezelésben (14).

Hangsúlyt fektettünk arra, hogy a kezelést ne csak a számszerűleg jellemezhető vérnyomáscsökkenés mértéke, azaz a hatásosság vonatkozásában értékeljük, hanem – közösen a betegekkel – a tolerálhatóságról és a kezeléssel kapcsolatos compliance-ről, valamint az életminőség alakulásáról is képet nyerjünk. Eredményeink szerint az előzetes antihypertenzív kezeléshez képest az amlodipin alapú kezelés hatékonyabb és jobban tolerálható volt, rendkívüli mértékben megjavult a betegek compliance-e és az életminőségükben is szignifikáns mértékű javulás következett be. A compliance javulása vonatkozásában a már idézett spanyol vizsgálatnál (14) is nagyobb arányú kiváló gyógyszeresedési fegyelmet tapasztaltunk (95 vs. 87,5%) az amlodipinkezelés kapcsán.

Összességében a 12 hetes multicentrikus amlodipintanulmány eredményei alapján az állapítható meg, hogy az amlodipinnal hatékonyan lehet – a hypertonia összes súlyossági fokozatában, a gyakori társbetegségek mellett is – a betegek vér-

nyomását csökkenteni. A kezelés tolerálhatósága kiváló, a gyógyszeresedési fegyelem, azaz a terápiás compliance lényegében problémamentes. A csökkenő vérnyomás és az alacsony számban észlelhető mellékhatások következtében az amlodipin alapú antihypertenzív kezeléssel az életminőség javulása is bekövetkezik. Az ischaemiás szívbetegségben is szenvedők körében a készítmény alkalmazását a hatékony antianginás hatás miatt különösen előnyösnek találtuk.

## IRODALOM

1. Lüscher FT, Cosentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A reappraisal. *Drugs*, 1998; 55 (4): 509–517.
2. Ábrahám G. Korszerű választás – a 3. generációs Ca-antagonista amlodipin alkalmazása a magasvérnyomás-betegség kezelésében. *Cardioscan*, 2000/1A Suppl. 3–15.
3. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs*, 1991; 41: 478–505.
4. Frick MH, McGibney D, Tyler HM, et al. A dose-response study of amlodipine in mild to moderate hypertension. *J Int Med* 1989; 225:101–105.
5. Hara M, Wagstaff AJ. Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs*, 1995; 50 (3):560–585.
6. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, et al. Women have a higher response rate than men to the antihypertensive calcium channel blocker amlodipine. *J Am Coll Cardiol* 1995. Feb. Spec. Iss. 32A–3A.
7. Malacco E, Leonetti G, Santini F, et al. Comparison of a calcium antagonist and an ACE inhibitor in the treatment of elderly hypertensive patients. *Curr. Ther. Res.* 1993; 54: 695–702.
8. A hipertónia-betegség kezelésének szakmai irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. *Kardiológiai Útmutató* 2002. március. 175–231.
9. Juhász A, Kovács P, Karányi Zs, Farsang Cs, Préda I, DeChatel R. A multicentrikus amlodipin (Normodipin®) vizsgálat ABPM eredményei egyes klinikai jellemzők tükrében. *Hypertonia és Nephrologia* 2002. Közlésre beküldve.
10. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2000; 356:1949–1954.
11. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1955–1964.
12. Barna I. Az amlodipin (Amlodipin – Richter) antihypertensív hatása. *Hypertonia és Nephrologia*, 2000; 4: (suppl. 2):1–8.
13. Ábrahám G, Légrády P, Letoha A. Normodipin-nel folytatott amlodipin kezelés tapasztalatai magasvérnyomás-betegségben. *Praxis*, 2001; 10(7):3–7.
14. de Miguel AG, Jimenez-Garcia, R. San Martin, M. és mtsai. Drug surveillance study of amlodipine in patients with hypertension not controlled with drug therapy: NORCON study. *Curr Ther Res* 2000; 61:863–870.
15. Langdon C. Treatment of hypertension in patients  $\geq 65$  years of age: experience with amlodipine. *Clin Therapeutics* 2000; 22:1473–1481.
16. Hernández-Hernández R. Armas de Hernández MJ. Armas-Padilla MC, et al. The effect of missed dose amlodipin and

- enalapril on ambulatory blood pressure. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1:121-126.
17. DiBianco R, Schoomaker FW, Singh JB, et al. Amlodipine combined with beta blockade for chronic angina: results of a multicenter, placebo-controlled, randomized double-blind study. *Clin Cardiol*, 1992; 15:519-524.
  18. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized Placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *JACC*, 1993; 21(6):1365-1370.
  19. Mehta JL, Lopez LM. A double-blind evaluation of amlodipine in patients with chronic stable angina: sustained efficacy and lack of „withdrawal phenomenon” upon abrupt discontinuation. *Clin Cardiol*, 1994; 17(Suppl III): III17-III22.
  20. Fanelli R, Perna GP, Gallucci M. Amlodipine in the treatment of patients with stable angina pectoris. Evaluation of efficacy and tolerability based on cycle ergometric stress testing and 24-hour Holter monitoring. *Clin Drug Invest* 1997; 13(Suppl. 1):156-162.
  21. Deanfield JE, Detry J-M, et al. for the CAPE Study Group: Amlodipine reduces transient myocardial ischaemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischaemia program in Europe (CAPE Trial). *JACC*, 1994; 24(6): 1460-1467.
  22. Frishman WH, Glasser S, Stone P, et al. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischaemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83:507-514.

---

# Társasági hírek

---

## *A Magyar Nephrologiai Társaság hírei*

### MEGHÍVÓ

**Tisztelt Kollégák!**

**A PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, valamint a Pécsi Akadémiai Bizottság Konzervatív Orvostudományi Bizottsága nevében tisztelettel felhívjuk mindenki figyelmét, hogy a Magyar Nephrologiai Társaság, a Magyar Diabetes Társaság és a Magyar Kardiológiai Társaság**

**2003. október 11-én megrendezi mindhárom társaság tagjai számára a**

### **7. Pécsi Diabeteses Nephropathiás Napot.**

**Fő témáink:**

- A dyslipidaemia és a diabeteses nephropathia
- A microalbuminuria mint az acut myocardialis infarctus rizikófaktor
- A vesebiopsia szerepe a diabeteses nephropathia differenciáldiagnosztikájában

**Szeretettel hívunk és várunk minden érdeklődőt.**

**A főtémákhoz csatlakozó előadás absztraktok küldésének határideje: 2003. augusztus 20.**

**Az absztraktokat és a részvételi jelentkezéseket a szállásigény megjelölésével kérjük az alábbi címre elküldeni:**

Dr. Sámikné Varga Ilona, PTE ÁOK II. Belklinika és Nephrologiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta u. 1  
Tel.: 72/536-064, Fax.: 72/536-051  
E-mail: gergom@bel2.pote.hu

*Dr. Wittmann István*  
a konferencia tikára

*Prof. Dr. Nagy Judit*  
a konferencia elnöke

### TÁJÉKOZTATÓ

*Tisztelt Magyar Nephrologus Társaság (MANET) Tagok!*

A 2003. évi tagdíj befizetés határideje a vezetőségváltással kapcsolatos adminisztratív teendők elhúzódása miatt eltért az Alapszabályban foglalttól.

Ebben az évben a befizetési határidő 2003. május 31. volt. A névre szóló csekket postai úton továbbítottuk április hónapban.

*Dr. Kárpáti István*  
MANET főtitkára

## *PÁLYÁZATI KIÍRÁS A MAGYAR VESEALAPÍTVÁNY HÁRSING LÁSZLÓ ÉS TARABA ISTVÁN DÍJÁRA*

A Magyar Vese-Alapítvány 1999-ben két tudományos díjat alapított nephrologiával foglalkozó fiatal szakemberek számára: a *Hársing László díjat* elméleti, a *Taraba István díjat* klinikai nephrologiai oktató, kutató vagy betegellátó tevékenység elismerésére.

Az Alapítvány ezennel negyedik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot e két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek nephrologiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb. **A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírását annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez.** Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább. A pályázatot három példányban az Alapítvány elnökének, dr. Rosivall Lászlónak kell megküldeni **2003. szeptember 30-ig.** (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A díj, illetve az azzal járó 100 eFt pénzjutalom átadására a Magyar Nephrologia Társaság rendes évi Nagygyűlésén kerül sor.

Átadáskor a jutalmazottak rövid előadás formájában összefoglalják eredményeiket és megemlékeznek a díj névadójáról.

Budapest, 2003. január

Dr. Rosivall László  
MVA elnöke

### **Pályázati Felhívás a Magyar Nephrologiai Társaság Tagjaihoz**

A Magyar Nephrológiai Társaság két tudományos díjat hirdet meg, mely pályázat útján nyerhető el.  
A tudományos díj neve:

#### **„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Közleménye Díj”**

Az egyik díjjal nívós klinikai kutatást kívánunk méltányolni, míg a másik az alapkutatás területén született alkotást jutalmaz.

A tudományos közlemény közzétételének időpontja: 2002. 01. 01. - 2002. 12. 31.

A pályázatok beküldési határideje: 2003. szeptember 8.

A díj odaítéléséről a Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a MNT vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 50 000 eFt.

A tudományos közlemények eredeti példányaikat az MNT Tudományos Bizottságának titkárához küldjék a pályázók.

Dr. Balla József  
Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Varga Zsuzsa  
Tudományos Bizottság titkára  
4012 Debrecen  
Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.



## A Magyar Nephrológiai Társaság Által Meghirdetett Kutatásfejlesztési Pályázat

A Magyar Nephrológiai Társaság „Kutatásfejlesztési Pályázat”-ot hirdet a nephrológiai kutatásokat végző laboratóriumok fejlesztése érdekében. A kutatásfejlesztési támogatás ösztönözni kívánja a nephrológiai területén végzet elméleti és klinikai kutatásokat. Az elnyerhető támogatás összege differenciáltan 100–500 eFt.

A kutatásfejlesztési pályázat benyújtásának és odaítélésének feltételei és szempontjai:

1. Támogatásban azok részesülhetnek, akik legalább három éve tagjai az MNT-nek, és akár az elméleti akár a klinikai kutatások terén nemzetközi szintű tudományos munkát végeznek.
2. A kutatásfejlesztési támogatásban olyan pályázók részesülhetnek, akik magas szintű laboratóriumi háttérrel rendelkeznek, melynek fejlesztése tudományos grantok által finanszírozott kutatások megvalósításához elengedhetetlen.
3. A „Kutatásfejlesztési Pályázat” beküldési címe: *Dr. Varga Zsuzsa, Magyar Nephrológiai Társaság Tudományos Bizottsága, 4012 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.* A pályázatok a Tudományos Bizottságtól beszerezhető pályázati űrlapon *2003. szeptember 8-ig* nyújthatók be. A pályázók a pályázat elbírálásának eredményéről *2003. október 31-ig* kapnak értesítést.
4. A pályázatban a következő szempontok részletezése szükséges:
  - a A tervezett műszer-, illetve vegyszerbeszerzés részletezése, műszer beszerzése esetén az igényelt műszer nyolc hétnél nem régebbi árajánlatának csatolása.
  - b A megvalósulandó korszerűsítés ismertetése.
  - c A pályázó jelenlegi tudományos támogatásainak ismertetése (a támogatott program témavezetője, forrás, nyilvántartási szám, a támogatás összege, a támogatott téma címe).
  - d A rendelkezésre álló laboratóriumi műszerezettség.
  - e A pályázó öt legfontosabb publikációja és a scientometriai adatok közlése. (eredeti közlemények kumulatív impakt faktora, valamennyi publikáció független idézettsége).
  - f Mennyi összeggel tud a pályázó intézete hozzájárulni a műszer beszerzéséhez?
5. Műszerek vásárlásához résztámogatás is igényelhető az egyéb források igazolásával.

*Dr. Balla József*  
Tudományos Bizottság elnöke

*Dr. Varga Zsuzsa*  
Tudományos Bizottság titkára

## Magyar Nephrologiai Társaság

6720 Szeged, Korányi fasor 14-15.

**Elnök: Dr. Túri Sándor** tanszékvezető egyetemi tanár

Telefon: 62 /545-330, Fax: 62 /545-329

---

### Tisztelt Nephrologus Tagtársak!

A Magyar Nephrologiai Társaság *2003. november 6-8.* között tartja ez évi *Nagygyűlését*, a siófoki Hunguest Ezüstpart Hotelben, amelyre tisztelettel és szeretettel meghívjuk.

A Nagygyűlés részben a klinikai-nephrológiai téren elért eredmények seregszemléje, részben a dialízis és transzplantáció területén elért fejlődés bemutatója lesz.

A hagyományosan magas színvonalú Kongresszus színhelye – idén második alkalommal – Siófok, amely remélhetőleg jó alkalmat teremt, a kongresszusi előadások és poszterek meghallgatásán és megtekintésén túl, kellemes szakmai és baráti találkozásokra is.

Nagygyűlésünk vendége, egyéb külföldi meghívott előadók között, *Dr. Francesco Locatelli* professzor, az Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság elnöke, akit ez alkalommal fogadunk a Magyar Nephrológiai Társaság Tiszteletbeli Tagjává.

A Kongresszus átfogja a klinikai-nephrológia, a dialízis és transzplantáció teljes spektrumát, nemzetközi szaktekintélyek és hazai kutatóműhelyek képviselőinek részvételével.

Az orvosokon kívül külön meghívjuk a dialízisállomások szakasszisztenseit és technikusait is, akiknek az előadásaira és posztereire szintén igényt tartunk. Reméljük, hogy az idei Kongresszus is, a korábbiaknak megfelelő szakmai színvonalat és kellemes, baráti atmoszférát, mindemellett jó kapcsolódási lehetőséget biztosít valamennyi kolléga számára.

**Dr. Kiss István**  
a Kongresszus szervező titkára

**Prof. Dr. Túri Sándor**  
a Kongresszus elnöke

**Dr. Reusz György**  
a Kongresszus szervező titkára

**Jelentkezési és Szállásfoglaló lap**

Kérjük a jelentkezési lapot nyomtatott betűkkel, pontosan kitölteni,  
és a következő címre visszaküldeni:

**MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda, 1443 Budapest Pf. 200., Fax: 383-7918**  
Kérjük tartson meg egy másolatot saját részére!

**Magyar Nephrologiai Társaság**  
**2003. évi Nagygyűlése**  
**Siófok – Hotel Ezüstpart**

**2003. november 6-8.**

**1. RÉSZTVEVŐ ADATAI:**

☐ Prof. ☐ Dr.

Vezetéknév: \_\_\_\_\_ Utónév: \_\_\_\_\_ Orvosi pecsétszám: \_\_\_\_\_

Értesítési cím:

Ir. Szám: \_\_\_\_\_ Város: \_\_\_\_\_ Utca: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ mellék: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**2.**

REGISZTRÁCIÓS DÍJAK (az árak az ÁFA-t tartalmazzák):			Napjegy esetén jelölje be, mely napon jön!		
	2003. szeptember 10-ig befizetve	2003. szeptember 10. után befizetve	November 6.	November 7.	November 8.
MNT tag 35 év fölött	<input type="checkbox"/> 12.000,-Ft	<input type="checkbox"/> 13.000,-Ft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MNT tag 35 év alatt	<input type="checkbox"/> 9.000,-Ft	<input type="checkbox"/> 10.000,-Ft			
Nem MNT tag	<input type="checkbox"/> 14.000,-Ft	<input type="checkbox"/> 15.000,-Ft			
Kísérő	<input type="checkbox"/> 8.000,-Ft	<input type="checkbox"/> 9.000,-Ft	Nővér, asszisztens, egyetemi és főiskolai hallgató, PhD hallgató részvétele a tudományos programon ingyenes <input type="checkbox"/>		
Napjegy	<input type="checkbox"/> 5.000,-Ft/hap	<input type="checkbox"/> 5.000,-Ft/hap			

**Nyitófogadás 6.000,- Ft - Nővér, asszisztens, egyetemi és főiskolai hallgató, PhD hallgató részére** (Az ár az ÁFA-t tartalmazza.)

**3. EBÉD** Büféebéd+ ásványvíz (az árak az ÁFA-t tartalmazzák.)

☐ 2003. nov. 6. ☐ 2003. nov. 7. ☐ 2003. nov. 8. **Összesen:** 1.800,-Ft/fő X \_\_\_\_ fő X \_\_\_\_ alkalom = \_\_\_\_ Ft

**4. BANKETT VACSORA**

**6.000,-Ft/fő** (Az árak az ÁFA-t tartalmazzák)

\_\_\_\_ fő = \_\_\_\_ Ft

**5. SZÁLLÁSFOGLALÁS** (Büféeggelivel, kötelező a dőkkal, ingyenes parkolással és uszodahasználattal)

A szállásfoglalás és fizetés határideje 2003. augusztus 30.

Szálloda neve	<input type="checkbox"/> Egy ágyas / éj	<input type="checkbox"/> Két ágyas / éj
Hunguest Hotel Ezüstpart ***	8.600,- Ft	10.800,- Ft

Érkezés:..... Elutazás:..... Éjszakák száma:..... **Összesen: ..... Ft**

Szobatárs neve (kétágyas elhelyezés esetén): \_\_\_\_\_

**6. FIZETENDŐ ÖSSZESEN:** \_\_\_\_\_ Ft

**7. FIZETÉSI MÓDOK:**

☐ **Bankátutalással** MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda ☐ **Csekk** (melyet kérésére, a számla mellékleteként küldünk)  
10300002-20358886-00003285 (MKB Rt.)

Kérjük az átutaláson tüntesse fel saját ill. a kongresszus nevét: „Nephrologus 2003.”

☐ befizetés előtt kér számlát ☐ befizetés után kér számlát

☐ **Helyszínen készpénzben** (csak a regisztrációs díj esetében)

**Ha a számlát nem a saját nevére kéri, kérjük adja meg a számla címzettjének adatait.** (Amennyiben számláját cég egyenlíti ki, jelentkezését abban az esetben tudjuk elfogadni, ha a megnevezett cég írásban igazolja a költségek átvállalását.)

Cég neve: \_\_\_\_\_

Cím: Ir. szám: \_\_\_\_\_ Város: \_\_\_\_\_ Utca: \_\_\_\_\_

**8. FIZETÉSI FELTÉTELEK:**

A szálloda foglalás visszaigazolására akkor kerül sor, ha a szállásdíj 2003. augusztus 30-ig megérkezik az utazási iroda számlájára. Amennyiben az összeg ezen időpontig nem érkezik meg számlánkra, a foglalást automatikusan töröljük! A szállást csak a határidőre beérkezett igények esetén tudjuk garantálni.

**9. LEMONDÁS ÉS VISSZAFIZETÉS:**

Szállásdíj esetében a 2003. augusztus 30-ig beérkezett lemondások esetében a teljes befizetett összeg visszautalásra kerül 2000 Ft adminisztrációs díj levonásával. A 2003. augusztus 30. után beérkezett lemondásokra nem áll módunkban visszatéríteni a befizetett összeget.

Regisztrációs díj, bankett és ebéd befizetés esetén a 2003. október 1-ig beérkező lemondás ellenében a befizetett összeget 20%-os kezelési költséggel csökkentve fizetjük vissza. A 2003. október 1. után érkezett lemondást nem tudjuk elfogadni, a befizetett összeget nem áll módunkban visszafizetni.

**A kiszámlázott és írásban le nem mondott szolgáltatások díját a megrendelő akkor is köteles megtéríteni, ha azokat nem vette igénybe. A módosításokat és a lemondásokat írásban kell megtenni!**

**A megrendelő kijelenti, hogy ezen lap kitöltésével és visszaküldésével a fenti feltételeket elfogadja.**

Dátum: .....

Aláírás: .....  
megrendelő

## ABSZTRAKTKÉRŐ LAP

**Magyar Nephrologiai Társaság 2003. évi Nagygyűlése**  
**Beérkezési határidő: 2003. június 15.**

### 1. Az ELŐADÓ ADATAI

Kérjük bejelölni: ☐ Prof. ☐ Dr.

Név: \_\_\_\_\_

Értesítési cím: \_\_\_\_\_

Város: \_\_\_\_\_

Utca: \_\_\_\_\_

Irányítószám: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ mellék: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

Kutatási terület: \_\_\_\_\_

### 2. PREZENTÁCIÓ KÍVÁNT FORMÁJA

- ☐ előadás
- ☐ videofilm
- ☐ poszter

### 3. A SZÜKSÉGES AUDIO-VIZUÁLIS ESZKÖZÖK

Diavetítő: ☐ egytáras ☐ kéttáras

Írásvetítő: ☐

Számítógépes kivetítő: ☐

Video (VHS): ☐

(Számítógépes vetítést abban az esetben tudunk biztosítani, amennyiben az előadás Power Point vagy Office '97 programban készült.)



#### 4. KITÖLTÉSI ÚTMUTATÓ

Kérjük gondosan olvassa el az útmutatást, mielőtt kitöltené az absztraktkérő lapot.

Felhívjuk szíves figyelmét, hogy az előadáskivonatot csak abban az esetben áll módunkban elfogadni, ha az megfelel az alábbiakban közzétett formai követelményeknek, valamint az absztrakt könyvben való megjelenítés feltétele, hogy az előadó 2002. szeptember 1-ig rendezze jelenítkészését és regisztrációs díját.

##### Gépelés:

Az absztraktot számítógépes nyomtatóval készítse el a kék kereten belül. Szíveskedjen New Times Roman CE betűtípust (12-es méret) használni, és az absztrakt címét nagybetűvel írni.

Kérjük, hibátlan szöveget adjon meg, mivel pontosan ez a szöveg fog megjelenni az absztrakt könyvben is.

Az esetleges illusztrációk és táblázatok feketék legyenek.

Kérjük több szerző esetén húzza alá az előadó szerző nevét.

Ne hagyjon ki sort a fejezetek között, hanem 3 hellyel beljebb kezdje a fejezetek első sorát.

##### Tartalom:

Az absztrakt tartalmazza röviden a tanulmány célját, a követett metodust, az eredményt és ezek összefoglalását.

##### Beküldés:

Az absztraktot egy példányban az alábbi címre kérjük beküldeni:

MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda  
1051 Budapest, Nádor u. 36.

Beérkezési határidő: 2003. június 15.

##### Döntés:

Az absztraktok elfogadásáról, vagy esetleg elutasításáról a Tudományos Bizottság dönt, és postán küldi ki az értesítést a megadott címre.

#### ABSZTRAKTLAP

Kérjük, ne hajtja össze és ne írjon a kere tre, ill. azon kívülre! Ne faxoljal!

Címe:  
/nagy betűkkel/

Szerző(k):  
/előadó neve  
aláhúzával/

Intézet:

ABSZTRAKT:

## 10 éves a Budapesti Nephrologiai Iskola!

Mintegy száz éve történt, hogy báró *Korányi Sándor* professzort nephrologiai kutatási eredményeiért felterjesztették Nobel-díjra. Bár a Nobel Bizottság teljesítményét – „az ozmotikus koncentráció fagyáspont csökkenéssel történő módszer alkalmazását a testnedvekre” – kiemelkedőnek és orvosi szempontból fontosnak találta, a díjat mégsem neki ítelték. Nekünk nephrologusoknak azonban tudnunk kell, hogy *Korányi* örökértékűt alkotott és megalapozta a hazai, illetve a budapesti nephrologia nemzetközi hírét. Az ő nevéhez fűződik a „krónikus veseelégtelenség” kifejezés és természetesen a betegség részletes leírása, pontos jellemzése. Elsőként állapította meg, hogy a vese munkáját a vizelet és a plazma ozmotikus koncentrációjának összehasonlításával mérni lehet és, hogy a krónikus vesekárosodás esetén a veseműködés beszűkülésére a hypostenuria, majd az astenuria jellemző. E kifejezések is töle származnak. Mintaképe volt annak a klinikusnak, aki nemcsak a beteg vizsgálatának és a betegség lelki következményei megértésének mestere, de a betegágytól a laboratóriumba sietve mindent elkövetett azért, hogy a betegség patomechanizmusát megértse és állat modelleken is tanulmányozza. *Korányi* által megalapozott jó hírünket *Gömöri, Petrányi, Taraba, Bálint, Hársing, Takács* – csakhogy néhány nevet említsünk – mind a klinikumban, s mind az elméleti kutatásban tovább erősítették.

Történt azonban, hogy a 20. század vége felé a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen a nephrologia fejlődésében törés támadt. Jelentősen csökkent a nephrologiával foglalkozó kutatók és klinikusok száma, és a tantárgy oktatása is háttérbe szorult. Ezért 1987-ben létrehoztuk a *Magyar Vese Alapítványt*. Ennek célja, hogy a hazai vese-gyógyászat fejlesztése, nemzetközi szintre emelése az oktatás és kutatás támogatásának eszközével. Az Alapítvány segítségével a Semmelweis Egyetemen kialakítottuk a *Nephrologiai Kutató Hálózatot*, melynek keretén belül előre mutató együttműködés jött létre a különböző tanszékeken még meglévő és adott területen igen eredményes munkát folytató nephrologus csoportok között. Így a II. sz., majd később az I. sz. Belklinika biztosította a felnőtt-, az I. sz. Gyermekklinika a gyermekklinikai hátteret, a Transzplantációs Klinika a veseátültetéssel kapcsolatos területet, a Kórélettani Intézet az elméleti kutatást és a Nephrocentrum Alapítvány pedig a rehabilitációt. Az Alapítvány és a hálózat segítségével 1993-ban első között akkreditáltattuk egyetemünk nephrologiai PhD programját, mely az egyik legsikeresebb programunk, hiszen eddig már 25 PhD végzett benne. 1994 óta oktatjuk 2 szemeszteren keresztül heti két órában graduális (kötelezően választható) és posztgraduális szinten a nephrologiát.

Könnyű belátni, hogy nehéz a hazai nephrologia színvonalát nemzetközi szintre emelni anélkül, hogy az egész régióban jelentős fejlődés jönné létre. Ezért 1994-ben elhatároztuk, hogy az Alapítvány és a Hálózat segítségével, egy olyan nephrologiai, angol nyelvű nemzetközi iskolát hozunk létre, mely azon ígéretes, fiatal tehetségek rendszeres továbbképzését végzi, akik egyébként hasonló színvonalú drága nyugati kurzusokra eljutni nem tudnak. A Budapesti Oktató Központ megfelelő szintű utánpótlásának biztosítására a hálózat fiatal szakembereiből számos tehetséget az Alapítvány segítségével a Torontói Egyetem Nephrologiai Intézetében többéves továbbképzéshez segítettünk. A Budapesti Nephrologiai Iskola előadóinak 60-80%-a minden évben a világ leghíresebb szakemberei közül kerülnek ki. Eddig a következő külföldi előadóink voltak:

*T. Andreoli, J. Balla, J. M. Bargman, C. Baylis, B. M. Brenner, R. de Châtel, E. Cole, P. Csermely, A. Davison, Gy. Deák, G. Devins, J. Dirks, T. B. Drücke, Cs. Dzsini, K-U. Eckardt, A. Falus, L. G. Fine, D. Fouque, S. Goral, J. G. Grunfeld, S. Halperin, Á. Haris, L. Harper, U. Heemann, A. Heidland, J. H. Helderman, G. Hercz, L. Hunyadi, E. J. Holtzman, A. Horváth, A. Iaina, N. Ismail, B. Iványi, J. Járny, I. Kiss, H. Klinkmann, G. Kovacs, R. T. Krediet, K. Kurokawa, A. Logan, N. Levin, F. Locatelli, F. Luft, D. C. Mendelssohn, I. Mucsi, J. Nagy, D. Naimark, H. H. Parving, M. Paul, F. Perner, E. Ritz, L. Rosivall, B. Rutkowski, B. Sarkadi, H. Schmidt-Gayk, G. Schulmann, E. Slatopolsky, S. Sonkodi, A. Spät, T. Szabó, A. Tislér, S. W. Tobe, T. Tóth, T. Tulassay, S. Vas, P. Venetianer, J. J. Weening, A. Wiecek, I. Wittman, D. de Zeeuw.*

A tanfolyamot magunk szervezzük és hazai és nemzetközi támogatók segítségével lehetővé tesszük, hogy az is részt vehessen az oktatásban, aki még a minimális önköltséget sem tudja fedezni. Olyan ösztöndíjakat adunk, mely a szállást és a teljes ellátást is biztosítja. Ma már ott tartunk, hogy a nemzetközi iskolát a Nemzetközi Nephrologiai Társaság, az Európai Nephrologia Társaság és az Európai Vesekutató Társaság, valamint a Torontói és a Vanderbilt

Egyetem támogatásával rendezzük. Az a hír járja, hogy aki a nemzetközi nephrologiában vezető beosztást, netán elnökséget akar kapni, annak előbb Budapesten kell előadnia. A hallgatók rendszeresen 20-25 országból érkeznek és viszik a Budapesti Nephrologia Központ jó hírét szerte a nagyvilágba Indonéziától az USA-ig, Argentínától Afrikáig, Svédországtól Bulgáriáig.

Idén tartjuk az Iskola 10. évfordulós kurzusát, mely lehetőséget ad arra, hogy visszatekintsünk, értékeljük az eddigi eredményeket és ünnepi programot állíthassunk össze. Ez számos meglepetést és szakmai különlegességet tartalmaz. A program nemcsak 4 Semmelweis Egyetemi PhD kredit pontot, 55 családorvosi továbbképzési pontot biztosít, de folyamatban van az európai 55 CME pont elnyerése is. Mellékelten bemutatjuk az előzetes programot és néhány vezető nephrologus kommentárját.

Őszintén remélem, hogy sok kollégánk érzi majd úgy, hogy a tanfolyamra érdemes eljönnie.

*Dr. Rosivall László*  
ISN-COMGAN Oktatási Bizottság tagja



## **The 10th Anniversary Course of the Budapest Nephrology School**

2003 August 28 - September 2

*Under the Auspices of*  
**ISN, ERA-EDTA and EKRA**

Semmelweis University  
International Nephrology Research & Training Center  
Worldwide Hungarian Medical Academy  
Vanderbilt University Medical Center  
University of Toronto  
Avicenna College  
Hungarian Kidney Foundation



## Preliminary Program

Molecular Physiology and Pathophysiology  
 Glomerular Disease with Nephrotic Syndrome  
 Systemic Diseases Affecting the Kidney  
     Divalent Ion Metabolism  
     Fluid and Electrolyte  
 Disorders of Bone Metabolism  
     Nephrolithiasis  
 The Gene and its Function in the Kidney  
     Hereditary Nephropathies  
     Renal Carcinoma  
 Interventional Nephrology  
 Cardiac Disease and Renal Patients  
     Diabetic Nephropathy  
     Obesity and the Kidney  
         Hypertension  
         Diuretics  
     Renal Anaemia  
 Pregnancy and the Kidney  
     Urinary Tract Infections  
 Interventional Nephrology  
     Dialysis Modalities  
 Techniques and Management of CAPD Patients  
     Chronic Renal Transplant Rejection  
     Ethical and Economical Considerations  
 Workshops; Panel Discussions; Meet Professors  
 Visiting of Dialysis Units or Molecular Biology Laboratories  
     Case Discussions, etc.  
 Bring your own questions and cases to discuss!

## Commentary

*„At the tenth anniversary of the Budapest Nephrology School, it is a pleasure for the International Society of Nephrology to recognize the tradition established by Dr. Rosivall and his colleagues in the heart of Europe, servicing so many colleagues in their quest for knowledge. Experts from various parts of the world have contributed to render the Budapest School into one of the best of its kind. We congratulate Dr. Rosivall on this momentous achievement.”*

**Jan J. Weening, ISN President-Elect**

*„As a President of ERA-EDTA association I'm very proud that our Society is a sponsor of the Budapest Nephrology School that next year will celebrate the 10th Anniversary. The best comment about the quality of this school come from a letter I received from one of the participants at last school “I was fortunate to be one of the sponsored delegate by the ERA. I do not have any words to express my sincere gratitude to the ERA and especially you for considering me for the grant from ERA.” I do believe there are no other words to add!”*

**Francesco Locatelli, President of ERA-EDTA**

*„The Semmelweis University under the dedicated leadership of Professor Rosivall has developed the tradition of an annual Nephrology Summer School in Budapest... The panel of experts is impressive and has included some of the top leaders of nephrology in the world. In recognition of the high standard of this meeting, both the International Society of Nephrology (ISN) and the European Renal Association (ERA) co-sponsor this important event.”*

**Eberhard Ritz, Chairman of ISN COMGAN Committee for Central/Eastern Europe**  
**Andrzej Wiecek, on behalf of ERA-EDTA**

*„Great work, worth to recommend to colleagues.”*

**A participant**

# Tesztkérdések a közölt cikkek tartalmából

*Pontszerző képzési anyag „A hypertoniagondozás minősített orvosa”  
képesítés megszerzéséhez*

**Kérjük, hogy a kitöltött tesztlapot kivágva vagy fénymásolatban küldje be a szerkesztőségbe:**

Dr. Alföldi Sándor, felelős szerkesztő  
Hypertonia és Nephrologia Szerkesztőség  
Szent Imre Kórház-Rendelőintézet, 1115 Budapest, Tétényi út 12-16. Fax: 203 35 88

1. Az alábbiak közül melyek téves(ek):  
Az ACE-gátlók diabetesben indokoltak:
  - a) hypertóniában
  - b) magas normális vérnyomásnál
  - c) normotensív microalbuminuriásoknál
  - d) normotensív macroalbuminurásoknál
  - e) normotensív normoalbuminurásoknál
2. Az alábbiak közül mely tényező(k) szabják meg a terhesség vesefunkcióra gyakorolt hatását nephropathiában:
  - a) a vesebetegség fajtája
  - b) a terhességet megelőző vesefunkció romlás foka
  - c) ikerterhesség jelenléte
  - d) repetitív terhesség jelenléte
3. Az alábbiak közül melyik nem tartozik a hypertonia esetén leggyakrabban előforduló rákok közé
  - a) vese
  - b) vastagbél
  - c) tüdő
  - d) endometrium
  - e) prostata
4. Az angiotenzin-II vesekárosító hatásában melyik mechanizmus nem vesz részt
  - a) a podocyták kontraktilis mechanizmusának fokozása
  - b) a podocyták TGF- $\beta$  termelésének fokozása
  - c) a podocyták TGF- $\beta$  receptorszámának növelése
  - d) a podocyták apoptosist indukáló hatásának fokozása
5. Az eddigi legnagyobb hazai multicentrikus amlodipin-vizsgálatba hány beteget vontak be.
  - f) 596
  - g) 583
  - h) 574
  - i) 543
6. A laser-Doppler-flowmetria során alkalmazott alábbi tesztek közül melyik nem az endothelfunkciót vizsgálja:
  - a) postocclusiv reaktív hyperaemia
  - b) ACh-iontophoresis
  - c) Nitroprussid Na iontophoresis



## MEGOLDÁSOK

[Hypertonia és Nephrologia, 2003; 7 (1) tesztkérdései]

- |            |                          |                          |                          |                          |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. kérdés: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. kérdés: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. kérdés: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. kérdés: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. kérdés: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. kérdés: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

NÉV: .....

CÍM: .....

Telefon: .....

---

# Szerzőinknek

**A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE** A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásaitikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometria szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszíreége érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

**FORMAI SZEMPONTOK** A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábíán Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címodal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címodallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszált 25 mm-es távolságúra kérjük beállítani. *A címodal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertonológus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatai alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre el-

fogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelk között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknév, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén elsősorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorszámat. A táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

**A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE** A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

**Dr. Radó János**

1065 Budapest, Hajós u. 25.

A többi közlemény (alapkutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

**Dr. Alföldi Sándor**

Szent Imre Kórház,  
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.